

**Wertigkeit radiologischer Untersuchungsmethoden bei
Knochentumoren unter besonderer Berücksichtigung
der Skelettganzkörperszintigraphie mit
 ^{99m}Tc Technetium-Polyphosphat**

Hans Paul Fischer

1977

Aus der Radiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Passau

Direktor: Prof. Dr. A. Breit

Wertigkeit radiologischer Untersuchungsmethoden bei
Knochentumoren unter besonderer Berücksichtigung
der Skelettganzkörperszintigraphie mit
99m Technetium-Polyphosphat

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Paul Fischer
aus
Passau

München 1977

Mit Genehmigung der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Breit

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.5.1977



Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. Breit, ebenso für das Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. P. Reindl und Herrn Dr. V. Schmid für ihren stets hilfreichen Rat und ihre allzeit freundliche Unterstützung.

1. Vorwort	1
2. Die Bedeutung der Schulung nach der Klassifikation	2
3. Verlauf und Ergebnisse der Schulung	3
4. Die Schulungsleiter und die Schüler	4
5. Die Schulungsbedingungen	5
6. Die Schulungsergebnisse	6
7. Die Schulungsergebnisse der Schulung	7
8. Die Schulungsergebnisse der Schulung	8
9. Die Schulungsergebnisse der Schulung	9
10. Die Schulungsergebnisse der Schulung	10
11. Die Schulungsergebnisse der Schulung	11
12. Die Schulungsergebnisse der Schulung	12
13. Die Schulungsergebnisse der Schulung	13
14. Die Schulungsergebnisse der Schulung	14
15. Die Schulungsergebnisse der Schulung	15
16. Die Schulungsergebnisse der Schulung	16
17. Die Schulungsergebnisse der Schulung	17
18. Die Schulungsergebnisse der Schulung	18
19. Die Schulungsergebnisse der Schulung	19
20. Die Schulungsergebnisse der Schulung	20
21. Die Schulungsergebnisse der Schulung	21
22. Die Schulungsergebnisse der Schulung	22
23. Die Schulungsergebnisse der Schulung	23
24. Die Schulungsergebnisse der Schulung	24
25. Die Schulungsergebnisse der Schulung	25
26. Die Schulungsergebnisse der Schulung	26
27. Die Schulungsergebnisse der Schulung	27
28. Die Schulungsergebnisse der Schulung	28
29. Die Schulungsergebnisse der Schulung	29
30. Die Schulungsergebnisse der Schulung	30
31. Die Schulungsergebnisse der Schulung	31
32. Die Schulungsergebnisse der Schulung	32
33. Die Schulungsergebnisse der Schulung	33
34. Die Schulungsergebnisse der Schulung	34
35. Die Schulungsergebnisse der Schulung	35
36. Die Schulungsergebnisse der Schulung	36
37. Die Schulungsergebnisse der Schulung	37
38. Die Schulungsergebnisse der Schulung	38
39. Die Schulungsergebnisse der Schulung	39
40. Die Schulungsergebnisse der Schulung	40
41. Die Schulungsergebnisse der Schulung	41
42. Die Schulungsergebnisse der Schulung	42
43. Die Schulungsergebnisse der Schulung	43
44. Die Schulungsergebnisse der Schulung	44
45. Die Schulungsergebnisse der Schulung	45
46. Die Schulungsergebnisse der Schulung	46
47. Die Schulungsergebnisse der Schulung	47
48. Die Schulungsergebnisse der Schulung	48
49. Die Schulungsergebnisse der Schulung	49
50. Die Schulungsergebnisse der Schulung	50
51. Die Schulungsergebnisse der Schulung	51
52. Die Schulungsergebnisse der Schulung	52
53. Die Schulungsergebnisse der Schulung	53
54. Die Schulungsergebnisse der Schulung	54
55. Die Schulungsergebnisse der Schulung	55
56. Die Schulungsergebnisse der Schulung	56
57. Die Schulungsergebnisse der Schulung	57
58. Die Schulungsergebnisse der Schulung	58
59. Die Schulungsergebnisse der Schulung	59
60. Die Schulungsergebnisse der Schulung	60
61. Die Schulungsergebnisse der Schulung	61
62. Die Schulungsergebnisse der Schulung	62
63. Die Schulungsergebnisse der Schulung	63
64. Die Schulungsergebnisse der Schulung	64
65. Die Schulungsergebnisse der Schulung	65
66. Die Schulungsergebnisse der Schulung	66
67. Die Schulungsergebnisse der Schulung	67
68. Die Schulungsergebnisse der Schulung	68
69. Die Schulungsergebnisse der Schulung	69
70. Die Schulungsergebnisse der Schulung	70
71. Die Schulungsergebnisse der Schulung	71
72. Die Schulungsergebnisse der Schulung	72
73. Die Schulungsergebnisse der Schulung	73
74. Die Schulungsergebnisse der Schulung	74
75. Die Schulungsergebnisse der Schulung	75
76. Die Schulungsergebnisse der Schulung	76
77. Die Schulungsergebnisse der Schulung	77
78. Die Schulungsergebnisse der Schulung	78
79. Die Schulungsergebnisse der Schulung	79
80. Die Schulungsergebnisse der Schulung	80
81. Die Schulungsergebnisse der Schulung	81
82. Die Schulungsergebnisse der Schulung	82
83. Die Schulungsergebnisse der Schulung	83
84. Die Schulungsergebnisse der Schulung	84
85. Die Schulungsergebnisse der Schulung	85
86. Die Schulungsergebnisse der Schulung	86
87. Die Schulungsergebnisse der Schulung	87
88. Die Schulungsergebnisse der Schulung	88
89. Die Schulungsergebnisse der Schulung	89
90. Die Schulungsergebnisse der Schulung	90
91. Die Schulungsergebnisse der Schulung	91
92. Die Schulungsergebnisse der Schulung	92
93. Die Schulungsergebnisse der Schulung	93
94. Die Schulungsergebnisse der Schulung	94
95. Die Schulungsergebnisse der Schulung	95
96. Die Schulungsergebnisse der Schulung	96
97. Die Schulungsergebnisse der Schulung	97
98. Die Schulungsergebnisse der Schulung	98
99. Die Schulungsergebnisse der Schulung	99
100. Die Schulungsergebnisse der Schulung	100

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A.	EINLEITUNG	1
B.	DIE RADIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN BEI KNOCHENTUMOREN	2
I.	Aufbau und Physiologie des Knochens	2
II.	Die röntgenologischen Untersuchungsmethoden	6
III.	Die Skelettszintigraphie	10
	1.) Das Untersuchungsprinzip der Szintigraphie	10
	2.) Chronologische Daten der Entwicklung der Skelettszintigraphie	13
	3.) Merkmale von verschiedenen osteotropen Radio- isotopen	14
	4.) Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc Technetium- Polyphosphat und ^{99m}Tc Technetium-Pyrophosphat	17
	5.) Wertigkeit des 1 : 1 Szintigramms im Vergleich mit der Röntgendiagnostik	23
	6.) Die Ganzkörperszintigraphie	26

C.	AUSWERTUNG UND VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON RÖNTGENUNTERSUCHUNG UND SZINTIGRAPHIE BEI PATIENTEN MIT KNOCHENTUMOREN	28
I.	Ergebnisse der Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Poly- phosphat bei primären und sekundären Knochentumoren	28
	1.) Befunde beim Mammacarcinom	29
	2.) Befunde beim Bronchialcarcinom	31
	3.) Befunde bei Tumoren des blutbildenden und lymphoretikulären Systems	31
	4.) Befunde bei gynäkologischen Tumoren	32
	5.) Befunde bei verschiedenen Tumoren	33
II.	Zusammenfassung der Untersuchungen bei Patienten mit primären und sekundären Knochentumoren	35
III.	Vergleich der Ergebnisse mit der Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDOFF	36
IV.	Diskussion	39
	LITERATURVERZEICHNIS	44

A. EINLEITUNG

Die szintigraphische Untersuchung des Skeletts mit radioaktiven Isotopen hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Vor allem bei der Frühdiagnose von primären und sekundären Knochentumoren spielt sie heute eine wichtige Rolle. Durch die Einführung von immer geeigneteren knochenaffinen Radionukliden sowie weiterentwickelten szintigraphischen Geräten konnte diese Untersuchungsmethode fortlaufend verbessert werden. In der Strahlenabteilung des Städtischen Krankenhauses Passau wurden die bislang verwendeten Radioisotope Strontium 85m und Strontium 87m im November 1972 durch 99m Technetium-Phosphatverbindungen ersetzt. Außerdem wurde zum gleichen Zeitpunkt die Skelett-Ganzkörperszintigraphie eingeführt.

Meine Aufgabe war es, die Ganzkörperszintigramme von Patienten mit primären und sekundären Knochentumoren auszuwerten und mit den Befunden der etwa zum gleichen Zeitpunkt durchgeführten röntgenologischen Untersuchungen zu vergleichen. Dabei soll dargestellt werden, inwieweit die beiden Methoden übereinstimmen oder sich unterscheiden. Die Ergebnisse werden noch mit den Ergebnissen einer umfangreichen Statistik von der Tagung des deutsch-österreichischen Röntgenkongresses in Wien 1973 verglichen, der die Auswertung von 1797 meist mit Strontium 85m und Strontium 87m angefertigten Szintigramme sowie der entsprechenden Röntgenbilder zugrunde liegt, um eine weitere Aussage über die Wertigkeit vom 99m Technetium-Polyphosphat in der Diagnostik der primären und sekundären Knochentumoren zu bekommen.

Insgesamt konnte ich die Ganzkörperszintigramme von 101 Patienten auswerten und die erhaltenen Ergebnisse mit den Befunden von 130 Röntgenaufnahmen vergleichen.

B. DIE RADIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGSMETHODEN BEI KNOCHENTUMOREN

I. Aufbau und Physiologie des Knochens

Um einerseits die Vorgänge der Einlagerung von Radioisotopen in den Knochen verstehen und andererseits die im Röntgenbild erfaßten Knochenveränderungen erklären zu können, sind bestimmte Kenntnisse um den Knochenaufbau und der Knochenphysiologie notwendig. Sie sind Voraussetzung für die Auswertung der szintigraphischen Ergebnisse und für die Interpretation der röntgendiagnostischen Untersuchungsmethoden.

Der Knochen als Organ besteht aus der Knochenmatrix (=Osteoid), d.h. aus der organischen Grundsubstanz und den Kollagenfibrillen, aus den Kalksalzen, den Knochenzellen (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten) und der Knochenhaut, aus dem blutbildenden Mark und dem Fettmark sowie aus den Versorgungsbahnen, d.h. aus den Blutgefäßen und Nerven (45). Er wird während des ganzen Lebens fortwährend umgebaut, Abbau und Anbau halten sich physiologischerweise die Waage (43). Nach der äußeren Form kann man kurze, lange und platte Knochen unterscheiden, die nach mechanisch-statistischen Grundsätzen aufgebaut sind. Ihrer Struktur nach bestehen sie aus einer mehr oder minder verdichteten Rindenschicht, der Substantia corticalis oder compacta und im Inneren aus einem schwammartigen Gefüge von Bälkchen, der Substantia spongiosa.

Von den Knochenzellen haben die Osteoblasten die Aufgabe, Knochenmatrix zu bilden. Den Osteozyten mit ihren Fortsätzen steht eine riesige Oberfläche zur Verfügung, an der Stoffwechselregulationsvorgänge stattfinden können. Die meist polynukleären Osteoklasten schließlich beteiligen sich entscheidend am Abbau des Knochens.

Von den Mineralien liegen Calcium-, Phosphat- und Hydroxylionen im Knochen in Form von Hydroxyapatit vor, während Natrium, Magnesium, Kalium, Carbonat und organische Anionen, wie Zitrat und Laktat locker angelagert sind.

Im Hydroxyapatitkristall ist jedes Phosphoratom von vier Sauerstoffatomen in gleicher Entfernung umgeben und bildet die Phosphatgruppe, während alle Hydroxylionen von sechs Calciumionen umgeben sind. Die Kristalle besitzen eine sehr aktive Oberfläche und eine Hydrathülle, an die Calcium, Magnesium, Natrium, Kalium, Bicarbonat und Phosphat adsorbiert werden können, wodurch ein leicht mobilisierbares Depot an Mineralien entsteht (75). Die Calciumionen in diesem Komplex können durch Strontium-, Barium-, Blei-, Magnesium-, Natrium- und Kaliumionen ersetzt werden, die Hydroxylionen durch Fluorid- und Chloridionen. Dabei wird die Symmetrie des Kristallgitters nicht zerstört.

Die Hydroxyapatitkristalle sind an einem Grundgerüst aufgehängt, das sich aus einer gallertartigen, sulfathaltigen Grundsubstanz, den Mucopolysacchariden und den darin eingelagerten kollagenen Fibrillen zusammensetzt (43). Für die Ausfällung der Kristalle in der neugebildeten Matrix, d.h. für die sog. Kristallnucleation (75), sind das Blut mit den darin gelösten Kalksalzen sowie das Knochengewebe mit seinen Ferment- und Enzymsystemen bedeutungsvoll. Zunächst müssen die örtlichen Inhibitoren der Nucleation durch die von den Osteoblasten gebildete alkalische Phosphatase zerstört werden (8). Wahrscheinlich ist Pyrophosphat, das ja von der alkalischen Phosphatase abgebaut wird, ein derartiger Inhibitor (43). Die Phosphataseaktivität ist während des Wachstums sehr hoch, was MURRAY in den cyclisch wachsenden Fischknochen besonders gut nachweisen konnte (60). Das Enzym ist deshalb auch im embryonalen Knochen und im Kallusgewebe nach Fraktur reichlich vorhanden.

Von den 1,2 kg Calcium, das sich im Körper eines 70 kg schweren Mannes befindet, sind über 99% als Hydroxyapatit im Skelett gebunden, nur ca. 780 mg finden sich in der gesamten extrazellulären Flüssigkeit. Über die Verteilung des Phosphors - bei einem

70 kg schweren, erwachsenen Menschen sind das ca. 800 g - gibt es verschiedene Angaben. Nach BORLE (12) befinden sich 66%, nach HUNGERLAND 80% (52) und nach COPP (21) sogar 90% im Skelett und zwar vorwiegend in Form des Hydroxyapatits. 20% bis 33% sind intrazellulärer größtenteils organisch gebundener Phosphor und nur etwa 1% anorganisches Phosphat in den Körperflüssigkeiten (75). Es ist die Hauptaufgabe des Parathormons, des Calcitonins und des Vitamins D, mit ihren Regulationsmechanismen die Beständigkeit dieses Gleichgewichtes zu gewährleisten (43). Die Austauschvorgänge spielen sich zwischen den Ionen der Kristalloberfläche und der Körperflüssigkeiten ab. Sie bilden einen austauschbaren Pool.

Unter physiologischen Bedingungen liegt ein Zustand des Gleichgewichts zwischen Zufuhr und Ausfuhr vor. Der Verlust von Calcium und Phosphat über die Ausscheidung in Urin und Faeces aus der extrazellulären Flüssigkeit wird durch die Resorption aus dem Darm und die Demineralisation im Knochen ausgeglichen (43). Die Niere kann daher kontinuierlich Calcium und Phosphat ausscheiden.

Gleichzeitig mit der Knochenneubildung verläuft eine Diffusion der Ionen in das Innere des Kristallgefüges. Dieser Ionenanteil ist nicht mehr austauschbar und kompensiert die Abwanderung von Ionen in die Körperflüssigkeiten durch die ebenfalls dauernd vor sich gehende Knochendemineralisation (36).

Injiziert man radioaktives Calcium in die Blutbahn, so kann man drei Phasen der Ablagerung der Tracersubstanzen im Knochen erkennen: Während einer ersten Phase erfolgt eine sehr rasche Ablagerung an den Knochenkristalloberflächen. Durch diese Mischungsvorgänge innerhalb des austauschbaren Pools wird der rasche Abfall der Plasmakonzentration erklärt.

Ein Gleichgewichtszustand innerhalb des austauschbaren Pools stellt sich meistens in den nächsten 24 bis 48 Stunden ein (5). Anschließend erfolgt ein langsamer exponentieller Abfall der Plasmakonzentration, hervorgerufen durch die Diffusion des

Radioisotops in die tieferen Kristallschichten, durch Knochenbildung und durch die Ausscheidung in Urin und Stuhl. Diese zweite Phase verläuft vom ersten bis zum zehnten Tag. Nach diesen zehn Tagen erfolgt während der dritten Phase eine weitere Verzögerung des Abfalls der Plasmakonzentration des Radioisotops durch einen Neueintritt der Tracersubstanz in den austauschbaren Pool. HEARNY und WHEDON (1958) sowie FRASER, HARRISON und IBBERTSON (1960) erklären dies durch den Abbau von radioisotophaltigen Knochen (46,35), nach NORDIN, MAC GREGOR und BLUHM (1960) dagegen ist diese Erscheinung durch die Rückdiffusion des in die Knochenkristalle eingedrungenen, jedoch noch nicht fest eingebauten Isotops in den Pool bedingt (62).

GUERIN und GUERIN (1960) konnten nachweisen, daß der Knochenempfang von Radiostrontium beim vierjährigen Kind etwa viermal so hoch wie beim Erwachsenen ist (41). Daraus ergibt sich, daß die Ablagerung von mineralotropen Isotopen besonders intensiv ist in den Knochenbezirken mit aktiver Osteogenese. Nach DALLEMAGNE (25) unterliegt das Knochenmineral einem Alterungsprozeß und ändert dabei seine chemische Zusammensetzung. Er unterscheidet eine hochreaktive Form des Apatits mit einem Calciumdefizit, das zu einem raschen Ionenaustausch an der Kristalloberfläche fähig ist, und ein gereiftes Knochenmineral, das durch Alterung in stabiles Hydroxyapatit übergeführt wurde. Neugebildete und im Umbau begriffene Knochen haben deshalb eine besonders hohe Affinität für mineralotrope Radioisotope. Pathologische Prozesse können die Stoffwechselvorgänge im Knochen stark beschleunigen und geben damit die Möglichkeit, sie mit Hilfe eines geeigneten Radioisotops szintigraphisch zu erfassen. Ein positiver Szintigraphiebefund infolge vermehrter Ablagerung der Tracersubstanz deutet auf einen pathologischen Stoffwechsel im Skelett hin, wobei die Stärke der Ablagerung auch in Beziehung zur Intensivität des Knochenumbaus steht. Eine Grundvoraussetzung für eine Speicherung von Radioisotopen

im Knochen ist natürlich das Vorhandensein einer intakten Blutversorgung, denn anämischen Knochenpartien wird die radioaktive Substanz ja überhaupt nicht zugeführt (8).

II. Die röntgenologischen Untersuchungsmethoden

Bei Erkrankungen des Skeletts können ebenso wie beim gesunden Skelett nur die normalerweise röntgenologisch sichtbaren Anteile desselben erfaßt werden, d. h. die kalkhaltigen Knochen. Man kann nun beim erkrankten Knochen einerseits Aufhellungen bis zum völligen Schwund, also osteolytische Veränderungen gegenüber dem Knochen mit normalem Kalkgehalt und andererseits Verdichtungen des Knochenschattens, also osteoplastische Veränderungen unterscheiden, je nachdem, ob Abbau- oder Anbauprozesse überwiegen (19). Bei den Knochentumoren kommen neben osteolytischen und osteoplastischen Geschwülsten auch deren Mischformen vor. Die röntgenologische Erfassung von Knochengeschwülsten in Form von Umbauzonen kann allerdings erst bei einer Veränderung des Mineralgehalts der Knochenmatrix um etwa 30-50% erfolgen (4,1,66). Deshalb ist die Früherkennung von Knochentumoren und Metastasen anderer Malignome oft sehr schwierig.

Aufhellungen, Osteoporose kann auf verschiedenen Ursachen beruhen. Dabei ist es unmöglich, röntgenologisch Osteoblasten-, Osteoklasten- und Osteoidosteoporose zu differenzieren. Osteoporose wird als häufiges Symptom der verschiedensten Krankheiten angetroffen wie Vitaminstörungen, Stoffwechselstörungen, endokrinen Störungen, außerdem bei Blutkrankheiten, Leukämien, beim Plasmozytom und vor allem bei karzinomatösen und sarkomatösen Knocheninfiltrierungen (19). So maskiert sich häufig auch eine diskrete Wirbelmetastasierung als uncharakteristische Osteoporose (37).

Während bei der Osteoporose die Grundform des Knochens erhalten bleibt, verändert sich bei der Osteolyse die äußere und innere Form. Die zentral oder peripher liegenden Defekte sehen wie ausgestanzt aus (Lochdefekte) und sind vom gesunden Knochen oder

von einer osteoporotischen Zone umgeben.

Tabelle 1:

Auftreten von osteolytischen Veränderungen (Lochdefekte)

-
1. Plasmozytom
 2. Knochenlymphogranulom
 3. Primäres Knochenlymphosarkom (selten)
 4. Leukämien
 5. Karzinommetastasen
 6. Knochenhämangioendotheliom (selten)
 7. Enchondrom (selten)
 8. Knochenchondromatose
 9. Eosinophiles Knochengranulom
 10. Osteomyelitis (Brodie-Abszeß)
 11. Chordom (selten)
 12. Syphilitische Gumma
 13. Morbus Hand- Schüller-Christian
 14. Extraossäre Weichteiltumoren
 15. Osteolytisches Sarkom (19)
-

Im Gegensatz zu den osteolytischen Knochentumoren bilden die osteoplastischen Tumoren vermehrt neues Knochengewebe, es kommt zur Osteosklerose. Spikulabildungen und Periostreaktionen sowie die endostale Begrenzung geben wichtige Hinweise auf die Art der Geschwulst (45).

Vorkommen von periostalen Veränderungen:

a) Lamellenbildung

Tabelle 2:

-
1. Ewingsarkom
 2. Retikulosarkom
 3. Sympathogoniometastase
 4. Periostitis ossificans bei extraperiostalem Sarkom
 5. Osteomyelitis
 6. Knochentuberkulose
 7. Caffey Syndrom
 8. Leukämien bei Kindern
 9. Phosphorintoxikation
 10. Strontiumintoxikation
 11. Fluorintoxikation
 12. Osteopathia hypertrophicans toxica (Pierre-Marie-Bamberger)
 13. Kortikalisosteoid
 14. Ostitis deformans Paget
 15. Periostitis luica
 16. Marmorknochenerkrankung
 17. A-Hypervitaminose
 18. Möller-Barlow-Erkrankung
 19. Rachitis
-

b) Spikulabildung

Tabelle 3:

-
1. Osteoblastisches Sarkom
 2. Chondrosarkom
 3. Ewingsarkom
 4. Meningeom
 5. Sympathogoinommetastase
 6. Hypernephrommetastase
 7. Thalassämie (Cooley-Anämie)
 8. Sichelzellanämie
 9. Knochenhämangiom
 10. Madurafuß (19)
-

Zur Darstellung kleiner Spongiosaherde wird die Tomographie benutzt. Jedoch sind selbst mit Schichtaufnahmen in hypozykloider Verwischung Spongiosadefekte unter 0,5cm nicht mehr zu erkennen (2). Die statistische Auswertung von 1797 Röntgenbefunden beim Deutsch-Österreichischen Röntgenkongreß in Wien im Frühjahr 1973 ergab außerdem, daß die Tomographie zur Feststellung von Knochen- und Gelenkerkrankungen nur in etwa 5% der Fälle eingesetzt wurde (67). Für die Differenzierung besonders der bösartigen Knochenschwülste ist die Angiographie von Bedeutung (28,72). Bösartige Knochengeschwülste zeigen meist reiche Gefäßneubildungen und ein untergeordnetes Gefäßnetz mit zahlreichen Kapillaren und arteriovenösen Verbindungen. Die zuführenden Gefäße sind dem gesteigerten Blutbedarf entsprechend weit. Einige Geschwülste besitzen eine ganz charakteristische angiographische Gefäßarchitektur, so daß die Darstellung der Gefäße Aussagen über die Art der Geschwulst erlaubt. Es besteht jedoch durchaus die Möglichkeit, daß bösartige

Knochengeschwülste gefäßarm sind oder sogar gefäßlos und so das Bild einer gutartigen Geschwulst vorgetäuscht wird (73). Zudem wird die Angiographie ebenso wie die Tomographie nach oben bereits genannter Statistik nur in etwa 5% der Fälle angewandt, hauptsächlich zur Diagnose von Knochensarkomen (67).

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß Knochentumoren röntgenologisch häufig erst in einem relativ späten Stadium zu diagnostizieren sind, besonders dann, wenn sich die Knochenprozesse hinter einer uncharakteristischen Osteoporose oder Osteosklerose verbergen. Ferner sind selbst mit der Tomographie sehr kleine Knochendefekte oft nicht mehr zu erkennen. Für die Früherkennung von Knochengeschwülsten sind deshalb die röntgenologischen Untersuchungsmethoden häufig nicht ausreichend.

III. Die Skelettszintigraphie

1. Das Untersuchungsprinzip der Szintigraphie

Das Prinzip der Szintigraphie besteht darin, mit Hilfe geeigneter Meßapparaturen die Gammastrahlen, die vom jeweils applizierten Radiopharmakon ausgesandt werden, aufzufangen, zu lokalisieren und ihre Intensität zu bestimmen. Man erhält somit durch die Szintigraphie eine flächenhafte, der jeweiligen Intensität der Strahlung proportionale Abbildung einer im menschlichen Organismus unterschiedlich verteilten radioaktiven Substanz. Die unterschiedliche Verteilung der radioaktiven Verbindungen im Körper beruht auf der jeweils verschieden starken Affinität, die bestimmte Organe zu den entsprechenden Radioisotopen besitzen, d. h. bei der Verwendung von organspezifischen Radionukliden zeigt sich eine selektive Anreicherung im Organismus. Path. Prozesse können nun abweichend von der normalen Anreicherung in einem bestimmten Organ entweder eine verminderte oder eine verstärkte Speicherung hervorrufen. Neben dem morphologischen Bild erhält man durch die

Szintigraphie also auch eine Aussage über den Funktionszustand eines Organs.

Zur Messung der vom Radioisotop ausgesandten Gammastrahlen werden heute fast ausschließlich Szintillationszähler benutzt, die eine große Empfindlichkeit besitzen. Die auf einen aus Natriumjodid bestehenden Szintillationskristall auftretenden Gammastrahlen führen zu einer Lichtemission aus dem Kristall. Die austretenden Lichtquanten können durch Photozellen mit nachgeschaltetem Sekundärelektronenverstärker in meßbare Impulse umgewandelt werden, die eine Aufzeichnung ermöglichen. Bei der Photoszintigraphie lösen so die ankommenden elektrischen Impulse Lichtblitze aus, die auf einem Film entsprechend der Intensität der Strahlung Schwärzungspunkte hervorrufen. Bei der Strichszintigraphie werden die Impulse durch Strichmarken registriert, die Zahl der Strichmarken an jedem Ort ist ebenfalls der Impulsrate bzw. Strahlungsintensität proportional. Die Farbszintigraphie drückt die unterschiedlichen Impulsraten durch verschiedene Farben aus, so daß aus der entsprechenden Farbe wieder auf die Intensität der Strahlung geschlossen werden kann. Dabei werden entweder unterschiedliche Farben von Strichmarken oder bei der photographischen Farbszintigraphie verschiedenfarbige Lampen oder Filter benutzt. Technisch lassen sich zwei Aufzeichnungsverfahren unterscheiden, nämlich die Szintigraphie mit bewegtem Detektor und die Szintigraphie mit stehendem Strahlungsdetektor:

a) Konventionelle Szintigraphie mit bewegtem Strahlungsdetektor:

Diese Szintigraphiegeräte arbeiten mit einem beweglichen Meßkopf, der mit dem Registriersystem starr durch eine Achse verbunden ist. Bei der zeilenförmigen Abtastung der zu untersuchenden Körperregion durch den Szintillationszähler erfolgt deshalb durch synchrone Mitbewegung des Registriersystems auch eine genaue Aufzeichnung und Zuordnung der entsprechenden Impulsrate.

b) Die Szintigramme mit stehendem Strahlungsdetektor:

Diese Szintigraphiemethode ist heute weitaus am meisten verbreitet. Im Gegensatz zum Scanner mit bewegtem Meßkopf be-

sitzen diese Geräte, die sogenannten Szintillationskameras, einen großen Meßkopf, der während der ganzen Untersuchungszeit unbewegt über dem zu untersuchenden Organ bzw. der zu untersuchenden Körperregion steht und gleichzeitig die gesamte gespeicherte Radioaktivität erfaßt. Hierbei kann die Aktivitätsverteilung zeitlich in mehreren Serienbildern aufgezeichnet werden, so daß mit dieser Technik eine dauernde Beobachtung der Radionuklidkinetik innerhalb eines Organs entsprechend der Organfunktion möglich ist (Serienszintigraphie). ANGEL (32) entwickelte die erste brauchbare Gammakamera in den Jahren 1952 - 1967. 1960 - 1964 wurde von BENDER und BLAU (73) das Autofluoroskop entwickelt, eine Kamera, bei der der großflächige Natriumjodidkristall durch ein Mosaik aus sehr vielen kleinen Kristallen ersetzt wurde. Diese Kristalle sind in 21 Zeilen und 14 Spalten angeordnet. Durch nachgeschaltete Zeilen- und Spaltenmultiplizierer erhält man bei der Absorption eines Gammaquants einen Impuls, der den Ort der Absorption bestimmt. Die erhaltenen Impulse werden über ein elektronisches System einem Magnetkernspeicher zugeführt. Da die Empfindlichkeit größer ist als beim konventionellen Scanner, kann die Expositionszeit verkürzt werden. Außerdem ist hierdurch die Applikation von kurzlebigen Radioisotopen möglich, da eine konstante Konzentration des Radionuklids über längere Zeit nicht mehr notwendig ist. Infolge des größeren Auflösungsvermögens der Gammakameras mit angeschlossener Datenverarbeitung und Digitalisierung können auch wesentlich bessere Szintigramme angefertigt und deshalb bessere Ergebnisse erzielt werden. Zum Schluß sei als weitere szintigraphische Methode noch die Profilmessung erwähnt. Hierbei fährt der mit einem Schlitzkollimator versehene Meßkopf über einen bestimmten Körperabschnitt und registriert die Aktivitätsanreicherung. Ein angeschlossenes Schreibgerät gibt die Impulsraten in Kurvenform wieder. Diese Methode wird heute nur noch in beschränktem Maße angewendet.

2. Chronologische Daten der Entwicklung der Skelettszintigraphie

Wie bereits beschrieben, ist die Skelettszintigraphie die Aufzeichnung eines Aktivitätsverteilungsmusters im Knochen mit Hilfe von sogenannten Tracern, das sind radioaktive bzw. radioaktiv markierte Substanzen, die sich von den natürlichen Stoffwechselprodukten kaum unterscheiden und deshalb vom Organismus gleich oder ähnlich behandelt und im Knochen abgelagert werden. Auf diese Weise erhält man wichtige Ergebnisse über den Knochenstoffwechsel bei verschiedenen Knochenerkrankungen. Aufgrund dieser Eigenschaft, nämlich die Funktion des Knochenstoffwechsels zu überprüfen, hat sich die Skelettszintigraphie einen festen Platz neben der Röntgendiagnostik erobert.

Die ersten autoradiographischen Untersuchungen zum Studium des menschlichen Skeletts machte 1942 DE TREDWELL (26) mit radioaktivem Strontium 89. Er erforschte primäre Knochentumoren und Metastasen und fand heraus, daß sich das Strontium in Zonen mit aktivem Knochenaufbau vermehrt ablagert, ohne Unterschied, ob es sich um gesundes oder pathologisches Knochengewebe handelt. Schon 1935 hatten CHIEWITZ und von HEVERY den Begriff der Austauschreaktion in Knochen an Hand von Beobachtungen mit Phosphor 32 geprägt (31). 1950 entdeckten DUDLEY und Mitarbeiter (29), daß sich auch Gallium 72 in Gebieten mit erhöhter Knochenstoffwechselaktivität verstärkt ablagert. Sie fanden heraus, daß Gallium 72 von Knochengeschwülsten aufgenommen wurde und selbst röntgenologisch noch nicht diagnostizierbare Tumoren mit einem modifizierten Geiger-Müller-Zähler, mit dem man die Körperoberfläche abtastete, aufgespürt werden konnten. Radioaktives Gallium wurde später von geeigneteren Isotopen verdrängt, aus der Meßvorrichtung entwickelten sich die Szintillationsapparate mit den jeweils gebräuchlichen Kollimatoren.

1959 veröffentlichten BAUER und WENDENBERG (27) ihre Studien mit Calcium 47 und Strontium 85, die richtungsweisend für die Skelettszintigraphie waren. Sie enthielten nicht nur Ergebnisse über die Anreicherung von Strontium bei Knochengeschwülsten, sondern vor allem auch bei anderen Knochenerkrankungen wie Knochenbrüchen,

entzündlichen Knochenerkrankungen und Morbus Paget.

1961 wurde von FLEMING und Mitarbeiter (32) das Photoszintigramm eingeführt. FLEMING wies dabei erstmals auf die diagnostischen Möglichkeiten der Szintigraphie zum Nachweis von Knochenmetastasen hin.

1962 veröffentlichten BLAU und Mitarbeiter (11) ihre Untersuchungsergebnisse mit Fluor 18.

1964 erschienen Arbeiten von CHARKES, SKLAROFF und BIERLY (16) über die Anwendung eines weiteren neuen radioaktiven Isotops, Strontium 87. Mit ihm glaubten sie im Vergleich zu Strontium 85 oft bessere Befunde erstellen zu können.

In der Folgezeit wurde in vielen Studien auf die diagnostischen Möglichkeiten des szintigraphischen Verfahrens bei Knochentumoren hingewiesen: COREY und Mitarbeiter 1962 (22), ROSENTHALL 1964 (64), CHARKES und SKLAROFF 1963 - 1968 (15,65,14,17,18) GYNNING und Mitarbeiter 1961 (42). FREY und Mitarbeiter 1967 (37). KOLAR und Mitarbeiter 1967 (55,56), HENGST und v.d. OHE 1967 (49) und BESSLER 1967 (9).

3. Merkmale von verschiedenen osteotropen Radioisotopen

Für die Eignung von radioaktiven Isotopen zur Untersuchung des Knochenstoffwechsels und damit für die Diagnostik von Knochenerkrankungen spielen nicht nur physiologisch-chemische Gesichtspunkte eine Rolle, sondern vor allem auch strahlenphysikalische Werte.

Calcium 47:

Calcium 47 wäre so zwar aufgrund seiner Stoffwechselbeziehungen und seiner geringen physikalischen Halbwertszeit von 4,7 Tagen hinsichtlich der Strahlenbelastung des zu untersuchenden Patienten für die Skelettszintigraphie gut geeignet. Wegen seiner hohen Gammastrahlenenergie von 1,31MeV ist es jedoch für die diagnostische Untersuchung von Knochenerkrankungen unbrauchbar, da die nor-

malen Scanningapparaturen für Photonen geringerer Energie ausgelegt sind (9,30,31).

Radiostrontium:

Die lange Zeit wohl am meisten zur Knochenszintigraphie verwendeten Radioisotopen waren Strontium 85 und Strontium 87m. Radioaktives Strontium verhält sich im Organismus weitgehend wie Calcium und wird über die Osteoblasten im Knochen abgelagert. Der Einbau des Strontium erreicht zwischen der 2. und 24. Stunde nach der Applikation das Maximum. Nachteilig wirkt sich jedoch die langsame Gewebesclearance aus. Radiostrontium wird erst binnen Tagen aus dem Blut und den Weichteilen sowohl über die Nieren als auch über den Magendarmkanal ausgeschieden.

Strontium 85:

Die physikalische Halbwertszeit von Strontium 85 beträgt 65 Tage. Beim Kernzerfall wird eine Gammaenergie von 514 KeV ausgestrahlt, die mit den üblichen Scannern gut meßbar ist. Infolge der langen Halbwertszeit ist die Strahlenbelastung für den Patienten vergleichsweise hoch. Für den Ganzkörper beträgt sie 0,5 rad/mCi und für das Skelett 40 rad/mCi. Die normalerweise applizierte Dosis bei einer Untersuchung liegt zwischen 0,07mCi und 0,1mCi (siehe Tabelle).

Wegen der langsamen Gewebesclearance und der langen Halbwertszeit ist die szintigraphische Untersuchung erst 3 Tage nach Applikation ratsam. Kontrolluntersuchungen können aufgrund dieser langen Halbwertszeit von 65 Tagen bis zu 4 Wochen nach der Strontium 85-Applikation ohne wiederholte Radionuklidgabe durchgeführt werden und ermöglichen so zusätzliche Informationen über die Dynamik eines Knochenprozesses (55). Strontium 85 wird außerdem noch zur Profilmessung verwendet.

Strontium 87m:

Strontium 87m besitzt eine Halbwertszeit von 2,8 Stunden. Gegenüber Fluor 18 hat es den Vorteil, daß es aus einem 87 Y (Yttrium) Chlorid-Generator eluiert werden kann. Die Halbwertszeit dieser Strontium 87m-Generatoren beträgt 3,3 Tage, so daß sie auch Kliniken und Instituten ohne Reaktor oder Zyklotron zur Verfügung stehen. Die Gammastrahlung von Strontium 87m besitzt eine Energie von 328 KeV. Die Strahlenbelastung beträgt für das Skelettsystem und für den Ganzkörper 0,02 rad/mCi. Pro Untersuchung können infolge der kurzen Halbwertszeit 1mCi bis 5mCi appliziert werden. Obwohl Strontium 87m eine ebenso langsame Blut- und Gewebsclearance aufweist wie Strontium 85, muß wegen der kurzen Halbwertszeit die szintigraphische Untersuchung in einem Zeitraum von 1,5 Stunden bis 3 Stunden nach der Applikation durchgeführt werden. Die zu dieser Zeit noch sehr hohe Hintergrundaktivität durch den hohen Blut- und Gewebsspiegel von Strontium 87m beeinträchtigt den Kontrast und damit die Qualität der Bilder. Dies erschwert besonders die Dokumentation von Knochenprozessen mit geringen Einbauraten.

Fluor 18:

Mit Fluor 18 wurden von einigen Autoren Untersuchungen unternommen. Ungeklärt sind bisher noch weitgehend die Fragen der Anreicherung von Fluor 18 im Knochengewebe. Untersuchungen von GEORGI und Mitarbeitern (39) weisen darauf hin, daß das Fluoridanion nicht die Hydroxylgruppe an der Oberfläche des Hydroxyapatitkristalls ersetzt, wie zunächst angenommen wurde (31), sondern daß es als Komplex in die Apatitstruktur des Knochenminerals eingebaut wird. Neben der ossären Durchblutung muß auch der Extraktionsfähigkeit des Knochens für Fluor 18 eine wesentliche Bedeutung für die Anreicherung in Knochenläsionen beigemessen werden (38). Die Halbwertszeit des Positronen ausstrahlenden Fluor 18 beträgt 110 Minuten.

Die zur Messung kommende Gammaenergie von 511 KeV macht eine stärkere Bleiabschirmung der Detektorsonden notwendig als sie bei handelsüblichen Scannern vorhanden ist. Die kurze physikalische Halbwertszeit bewirkt eine vorteilhafte Strahlenbelastung, die sowohl für den Ganzkörper als auch für den Knochen 0,02 rad/mCi beträgt. Deshalb ist es ohne weiteres möglich, unter Berücksichtigung der Grundkrankheit und des Alters bis zu 10mCi zu applizieren. Bei dieser geringen Strahlenbelastung kann außerdem die szintigraphische Untersuchung zu Verlaufskontrollen von Knochenprozessen kurzfristig wiederholt werden.

60% der applizierten Fluor 18-Dosis werden durch das Urogenitalsystem ausgeschieden. Im Vergleich zu anderen osteotropen Radionukliden besitzt Fluor 18 eine sehr schnelle Blut- und Gewebsclearance (40). Deshalb sind die durch Fluor 18 erhaltenen Bilder kontrastreicher als z. B. die unter Verwendung von Radiostrontium. Dadurch wird die Interpretation der Szintigramme erleichtert. Fluor 18 hat aber den großen Nachteil, daß es nicht über einen Generator mit länger lebender "Muttersubstanz" bezogen werden kann, sondern nur im Reaktor oder mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt wird. Aus diesem Grund kann es bis jetzt nur in unmittelbarer Nähe eines Reaktors oder eines Zyklotrons verwendet werden. (63,74,58)

4. Die Skelettszintigraphie mit 99m Technetium-Polyphosphat und 99m Technetium-Pyrophosphat

Die bisher zur Knochenszintigraphie benützten osteotropen Radionuklide besitzen entweder eine hohe Gammastrahlenenergie wie 85 Sr, 18 F und 47 Ca, die bei den gebräuchlichen Scannern eine schlechte Auflösung bedingt, oder sie haben eine lange Halbwertszeit wie 85 Sr, die eine erhöhte Strahlenbelastung für den Patienten bringt, oder sie haben eine extrem kurze Halbwertszeit wie 18 F und 87m Sr. Durch die extrem kurze physikalische Halbwertszeit wird entweder

der Knochen-Blut-Quotient niedrig (87m Sr) oder die Benützung des Nuklids nur in Reaktornähe möglich (18 F).

Als Mittel der Wahl gelten deshalb derzeit mit 99m Technetium markiertes Pyrophosphat und Polyphosphat. 1971 wurde erstmals von SUBRAMANIAN und Mitarbeitern über ein 99m Technetium markiertes Tri-Polyphosphat berichtet, das über eine gute Knochenanreicherung verfügte (68,69). Diese Verbindung brachte jedoch wegen ihres im Vergleich zu 85 Sr hohen Blutspiegels und ihrer Instabilität noch keine befriedigenden Ergebnisse, so daß nach weiter verbesserten Radiopharmaka gesucht wurde. MURRAY und Mitarbeiter (61) berichteten 1972 über "Skeltec", ein von ihnen entwickeltes, hitze-sterilisiertes Tri-Polyphosphat, das eine gewisse Verbesserung hinsichtlich der Blutclearance und der Stabilität brachte. Zufriedenstellen konnten schließlich die Ergebnisse einer neuen 99m Technetium-Polyphosphatverbindung mit einem Molekulargewicht zwischen 4000 und 6000 (SUBRAMANIAN u. Mitarbeiter 1972, DEWANJEE u. Mitarbeiter 1972), die nicht mehr die Nachteile des Tri-Polyphosphates aufwies (70,27,71). Ebenfalls befriedigend waren die Ergebnisse mit einer von COHEN und Mitarbeiter 1972 entwickelten 99m Technetium-Pyrophosphatverbindung (20).

Da die beiden Komplexverbindungen, 99m Tc-Polyphosphat und 99m Tc-Pyrophosphat, in fertigen Reagenziensätzen geliefert werden, ist ihre Herstellung problemlos und kann in jedem nuklearmedizinischen Laboratorium, das über einen 99m Tc-Generator verfügt, vorgenommen werden.

Als radioaktives Isotop in diesen Komplexen fungiert 99m Tc, dessen ausgezeichneten physikalischen Eigenschaften schon von der szintigraphischen Anwendung bei fast allen größeren Organen des menschlichen Körpers bekannt sind. Die Energie der Gammaquanten beträgt 140 KeV und ist deshalb leicht kollimierbar. Die monoenergetische Strahlung kann sowohl mit der Szintillationskamera als auch mit dem Scanner genutzt werden. Auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit von 6 Stunden können dem Patienten relativ hohe Dosen verabreicht werden, trotzdem ist die Strahlenbelastung im Vergleich mit anderen Radionukliden geringer. Sie beträgt nach SUBRAMANIAN und

Mc AFEE (68) etwa 0,45 rad für das Skelettsystem und etwa 0,10 rad für das Knochenmark bei einer applizierten Dosis von 10mCi. Vergleichsweise ist bei 18 F die Strahlenbelastung bei der gleichen applizierten Dosis mit 1,5 rad für das Skelettsystem und 0,40 rad für das Knochenmark wesentlich höher (siehe auch Tabelle 4).

Als "bone-seeker", d.h. als knochenaffine Substanzen, werden entweder Natrium-Diphosphat (Natrium-Pyrophosphat) oder Natrium-Polyphosphat benutzt. In diesem Zusammenhang muß auf die Notwendigkeit einer einheitlichen Nomenklatur hingewiesen werden: So wird die früher mit Pyrophosphat bezeichnete Verbindung nach internationaler Nomenklatur jetzt Diphosphat genannt und ist gleichzeitig, da es aus nur zwei Phosphorsäuremolekülen besteht, das einfachste aller möglichen Polyphosphate. In dieser Arbeit werden jedoch mit dem Begriff Polyphosphate nur die langkettigen Phosphate benannt. Die Polyphosphate entstehen durch Polymerisierung von anorganischer Metaphosphorsäure zu Ketten von einer Länge von 40 - 60. Diesen Kettenlängen werden die besten osteotropen Eigenschaften zugeschrieben (70,27). Dieses Material lieferte die höchsten Konzentrationen im Skelett und die besten Konzentrationsverhältnisse von Knochengewebe zu anderen Geweben. KAPLAN (53) benutzt solche langkettigen Polyphosphate, die mit radioaktivem P 32 markiert waren, in therapeutischen Dosen zur Behandlung von Knochenmetastasen des Prostatacarzinoms. Längere Ketten werden hauptsächlich im RHS gespeichert (27). Die im Spätszintigramm faßbare Leberradioaktivität bei der Knochenszintigraphie mit langkettigen Polyphosphaten könnte durch das Entstehen solcher längerer Ketten in vivo erklärt werden (13). Kürzere Ketten werden von den Nieren rasch ausgeschieden und fortlaufend immer weniger im Knochen abgelagert.

Leider weichen jedoch die tatsächlichen Kettenlängen zum Teil erheblich von den von den Herstellerfirmen angegebenen ab, wie KING durch Endgruppentitration und spektrometrische Untersuchungen nachweisen konnte. Zum Beispiel beträgt die mittlere Kettenlänge einer entsprechenden Substanz nicht wie angegeben 46, sondern im Durchschnitt lediglich 6 - 8.(54).

Pyrophosphat ist das Kondensationsprodukt zweier Orthophosphorsäuremoleküle zur Diphosphorsäure und enthält nur zwei Phosphor- atome. Trotzdem besitzt es im Gegensatz zu kurzkettingen Polyphos- phaten eine ausgezeichnete Knochenaffinität (47).

Zur Herstellung des ^{99m}Tc -Polyphosphatkomplexes werden dem Natriumpolyphosphat mit der Kettenlänge von 46 Zinnchlorid und ^{99m}Tc -Pertechinat hinzugefügt. Um eine hohe Qualität zu erhalten, ist auf die genaue Einhaltung einer bestimmten Zinnkonzentration zu achten. Zu geringe Zinnbeimengungen beinhalten die Gefahr, daß bei O_2 -Zutritt nicht mehr genügend Reduktionsmittel zur Reduktion von ^{99m}Tc -Pertechinat zur Verfügung steht, so daß die Stabilität und Knochenaffinität vermindert ist. Als wichtig hat sich auch erwiesen, daß bei der Herstellung der Präparate unter N_2 -Atmosphäre gearbeitet wird.

Zu geringe Zinnbeimengungen vermindern die Knochenaffinität und Stabilität, zu hohe Beimengungen fördern die Kolloidbildung. Die Herstellung des ^{99m}Tc -Pyrophosphates erfolgt nach Reduktion des ^{99m}Tc -Pertechinats durch Zinnchlorid zu Tc durch Beifügung von Natrium-Pyrophosphat in wässriger Lösung. Im Prinzip sind die beiden Herstellungsverfahren identisch.

Am zuverlässigsten erscheinen Kits, die im lyophilisierten Zustand im Handel erhältlich sind.

Der Mechanismus der Anreicherung von ^{99m}Tc -Polyphosphat und ^{99m}Tc -Pyrophosphat im Knochen ist noch weitgehend ungeklärt. Im Gegensatz zu ^{87m}Sr verfügen diese beiden Komplexe über negative Valenzen, die mit den positiven Valenzen des Hydroxyapatits eine Bindung eingehen sollen. Dieser Bindungsmechanismus käme dem von ^{18}F gleich (13). Somit ist die Anreicherung ebenso wie bei ^{18}F weitgehend vom regionalen Blutfluß abhängig (20,23). Vermutlich werden die beiden Komplexe teilweise an die Oberfläche des Hydroxyapatits adsorbiert, was durch den Einfluß des im Markierungskit enthaltenen Zinn gefördert werden soll (70). HAMILTON (44) stellte fest, daß sich freies Zinn bis zu einer Menge von 30% der applizierten Dosis im Skelett ablagert. Durch die Anreicherung der Phos-

phatkomplexe wird der weitere Stoffwechsel der Hydroxyapatitkristalle verlangsamt (34).

Der Vergleich mit Radiostrontium zeigt, daß die Knochenanreicherung von ^{85}Sr und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphat bei Hasen annähernd gleich ist (70). Es findet sich jedoch bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat ein schnellerer Weichteilturnover gegenüber $^{87\text{m}}\text{Sr}$, der zu einem besseren "Target-nontarget-Verhältnis" führt (13). Das heißt, auf Grund des schnelleren Abfalls der Weichteilradioaktivität verglichen mit $^{87\text{m}}\text{Sr}$ ist bei der Skelettszintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphat und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphat die Körperhintergrundaktivität geringer und damit ein stärkerer Kontrast von Knochen zu Weichteil gegeben (13,76). Begünstigt wird dieser Kontrast noch durch die Ausscheidung der Phosphatkomplexe durch die Nieren. Sie ist annähernd gleich für beide Substanzen, jedoch wesentlich höher als die Ausscheidung von Strontium (76). Initial geht die Anreicherung der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Phosphatkomplexe im Weichteil- und Knochenpool schneller vor sich als bei $^{87\text{m}}\text{Sr}$. 24 Stunden nach Applikation hat die Radioaktivität im Weichteil- und Knochenpool bereits um 75% abgenommen, was unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Tierversuchs (70) auch einer Abnahme der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Phosphatradioaktivität im Skelettsystem entspricht (13), die vor allem durch die Hydrolyse der Phosphatketten unter Einwirkung von Polyphosphatasen an der Hydroxyapatitoberfläche bedingt ist (47). Wird der prozentuale Anteil der Blutradoaktivität an der Gesamt-Uptakerate berechnet, so ergab sich, daß dieser bei den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphaten größer war als bei $^{87\text{m}}\text{Sr}$. Dieses Ergebnis läßt sich folgendermaßen erklären:

Die nicht voneinander trennbare Radioaktivität in Weichteil und im Knochen plus der Blutradoaktivität ergeben zusammen die Gesamt-Uptakerate (= 100%). Etwa die gleiche Konzentration im Knochen vorausgesetzt muß wegen der geringeren Weichteilkonzentration der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Polyphosphate die prozentuale Blutradoaktivität größer sein als bei $^{87\text{m}}\text{Sr}$, das wiederum eine größere Weichteil-

konzentration aufweist als die Tc-Polyphosphate (13).

Ein signifikanter Unterschied zwischen ^{99m}Tc -Polyphosphat und ^{99m}Tc -Pyrophosphat besteht nicht. Zwar scheint ^{99m}Tc -Pyrophosphat bezüglich der Geschwindigkeit des Weichteilturnovers, des Blutabfalls und der Geschwindigkeit der Initialakkumulation (33) ebenso wie durch die geringere Leberaktivität (76) ^{99m}Tc -Polyphosphat überlegen zu sein, jedoch schlagen sich diese Vorteile nicht in der Darstellung der Szintigramme nieder (76,57,50). Vergleichende Untersuchungen von GEORGI und Mitarbeitern haben gezeigt, daß die Qualität der Szintigramme, die mit ^{99m}Tc -Polyphosphat oder ^{99m}Tc -Pyrophosphat angefertigt wurden, wesentlich schlechter ist als die Qualität der mit Fluor 18 angefertigten Scans. Vor allem die um den Faktor 4 höhere Weichteilaktivität, die starke Anreicherung in den Nieren und die wechselnde Darstellung der Leber wird den ^{99m}Tc -markierten Phosphaten als nachteilig angerechnet (40). Auch HEINZEL und Mitarbeiter konnten die guten Resultate der Literatur bisher nicht bestätigen und geben weiterhin Fluor 18 den Vorzug (48). Leider ist das aber für Kliniken und Institute, die kein Zyklotron besitzen oder sich in größerer Entfernung von Reaktoren befinden, nur von untergeordneter Bedeutung, da Fluor 18 nicht zur Anwendung kommen kann.

Zusammenfassend kann man sagen, daß ^{87m}Sr als Indikator für einen gesteigerten Knochenstoffwechsel weitgehend durch die vor allem wegen der Bildqualität geeigneteren und außerdem kostengünstigeren osteotropen Substanzen ^{99m}Tc -Polyphosphat und ^{99m}Tc -Pyrophosphat abgelöst wurde (76,24). Sie sind derzeit für zahlreiche Autoren die Mittel der Wahl für die Skelettszintigraphie (70,76,57,33,50). Überlegen auf Grund seiner hervorragenden Bildqualität bleibt weiterhin Fluor 18. Indikationen für die Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat und ^{99m}Tc -Pyrophosphat sind sämtliche mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel einhergehenden Erkrankungen des Skeletts (50,24). Die einzige Kontraindikation ist die Schwangerschaft. Toxische Nebenreaktionen wurden bei beiden Substanzen bisher nicht beobachtet.

5. Wertigkeit des 1:1 Szintigramms im Vergleich mit der Röntgendiagnostik

Um die Aussagekraft der nuklearmedizinischen Methoden bei Erkrankungen des Skeletts mit der Aussagekraft der röntgendiagnostischen Methoden vergleichen und beurteilen zu können, wurden im Frühjahr 1973 auf dem Deutsch-österreichischen Röntgenkongreß in Wien Untersuchungen von 12 Arbeitsgruppen aus der Schweiz und Deutschland ausgewertet (67). Es waren Fragebogen für 4 verschiedene Krankheitsgruppen ausgearbeitet worden, von denen in diesem Zusammenhang nur die Gruppe der primären und sekundären Knochentumoren von Interesse ist. Da das Röntgenbild morphologische Veränderungen umfaßt, wurde das Nativbild auf Osteolyse, Osteoplasie, Osteosklerose und Periostveränderungen hin beurteilt. Tomographie und Angiographie wurden - wie bereits erwähnt - nur in etwa 5% der Fälle eingesetzt und konnten deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, obwohl gerade durch diese speziellen röntgenologischen Methoden oft wesentliche Zusatzinformationen gebracht werden. Die Knochenszintigramme wurden hinsichtlich einer vermehrten oder verminderten Speicherung von Radionukliden als Zeichen eines veränderten Knochenstoffwechsels beurteilt. Sie wurden vorwiegend mit Strontium 85 und Strontium 87m, in selteneren Fällen auch mit Fluor 18, Technetium 99m und Indium 113m angefertigt. Ein Teil der Patienten wurde mit 2 Radionukliden untersucht. Der Maßstab der im Szintigramm aufgezeichneten Bereiche war 1:1.

Die Zahl der ausgewerteten Untersuchungen bei Patienten mit primären und sekundären Knochenmalignomen beträgt 1 797. Ein eindeutig positiver Befund wurde in der Röntgendiagnostik bei 1 171 (65%) gestellt, bei 256 (14%) ergab sich eine verdächtige Veränderung der Röntgenbilder. Bei 370 (21%) Untersuchungen eines klinisch oder nuklearmedizinisch verdächtigen Knochenbezirkes war der röntgendiagnostische Befund negativ.

Die nuklearmedizinische Untersuchung ergab bei 1 388 (77%) eine

eindeutig vermehrte Nuklidspeicherung und bei 240 (13%) eine fragliche Vermehrung. Bei 169 (10%) war die Speicherung der röntgenologisch oder klinisch verdächtigen Knochen unverändert. Bei 1 030 Untersuchungen, das sind 60%, waren sowohl der röntgen-diagnostische als auch der nuklearmedizinische Befund unzweifelhaft positiv. Rechnet man Übereinstimmende verdächtige Befunde hinzu, so liegt die Prozentzahl bei nicht ganz 80%. Bei 358 (25%) der nuklearmedizinisch eindeutig positiven 1 388 Befunde waren keine eindeutig pathologischen Veränderungen im Röntgenbild zu erkennen. Die Analyse der Einzelfälle zeigte, daß aber auch nicht alle röntgenologisch eindeutig erfaßten Knochenmetastasen im Szintigramm mit einer veränderten Nuklidspeicherung einhergingen. Bei den 1 171 eindeutig positiven röntgenologischen Befunden war die vergleichende nuklearmedizinische Untersuchung in 134 Fällen unauffällig (11%).

Tabelle 5:

Vergleich Röntgen und Nuklearmedizin

Primäre und sekundäre Malignome

Zahl der Untersuchungen	=	1 797
Röntgen positiv	=	1 171 (%65)
fraglich	=	256 (14)
negativ	=	370 (21)
Nuklearmedizin		
Speicherung vermehrt (pos.)	=	1 388 (77)
fraglich vermehrt	=	240 (13)
nicht vermehrt	=	169 (10)
Röntgen und Nuklearmedizin positiv	=	1 030 (60)

Tabelle 6:

Nuklearmedizin positiv = 1 388

Art des Röntgenbefundes

unauffällig	358 (25)
Verdacht osteoplastisch	118 (8)
osteoplastisch	192 (14)
Verdacht osteolytisch	78 (6)
osteolytisch	371 (27)
gemischtförmig	271 (20)

Ergebnis:

Der Vergleich von röntgendiagnostischen Untersuchungen und nuklearmedizinischen Untersuchungen mit dem 1:1 Scan bei primären und sekundären Knochengeschwülsten ergab einen hohen Grad von Übereinstimmung. Die höhere Zahl von nuklearmedizinischen Befunden von etwa 10% im Vergleich zum Röntgenbild hat mehrere Ursachen. Die vermehrte Speicherung als Folge eines gesteigerten Knochenumbaus ist nicht in jedem Falle die Folge eines malignen Prozesses, sie kann vielmehr entzündlicher Natur oder auch Ausdruck einer geänderten Vascularisation, Belastung oder grundsätzlich veränderter Mineralisationsvorgänge sein. Hier fehlten röntgendiagnostische Hinweise auf ein tumoröses Geschehen auch in der Folgezeit. Ferner sind im Szintigramm kleine Knochenmetastasen schon faßbar, bevor sie im Röntgenbild eindeutig diagnostiziert werden können. Es ist aber bei längerer Beobachtungszeit möglich, ihre morphologischen Veränderungen im Röntgenbild nachzuweisen.

6. Die Ganzkörperszintigraphie

Eine Erweiterung der szintigraphischen Möglichkeiten brachte die Anwendung eines Ganzkörper-Scanners, mit dem man die Aktivitätsverteilung von verschiedenen Radionukliden im gesamten Körper aufzeichnen kann. Diese Ganzkörperszintigraphie ist für die Diagnostik, die Therapieüberwachung mit radioaktiven Nukliden und die Nachsorgeuntersuchungen von Tumorerkrankungen sowie bei malignen und benignen Systemerkrankungen äußerst wertvoll. Durch die wissenschaftliche Forschung nimmt die Anzahl von tumoraffinen Substanzen ständig zu. Durch ihre Verwendung ergeben sich auch für die Ganzkörperszintigraphie neue Aufgabengebiete. So ist die Ganzkörperszintigraphie heute für die Diagnose und Therapie von metastasierenden Schilddrüsentumoren ein fast unentbehrliches Hilfsmittel.

Das wohl wichtigste Anwendungsgebiet der Ganzkörperszintigraphie ist die Skelettszintigraphie. Die verschiedenen diffusen oder herdförmigen Knochenveränderungen bei malignen und benignen Systemerkrankungen, bei generalisierten Knochenerkrankungen, entzündlichen Prozessen und Arthropathien können im Ganzkörperszintigramm in einem einzigen Arbeitsgang in ihrer Gesamtheit festgehalten werden. Natürlich ist dadurch auch die Möglichkeit, Skelettveränderungen überhaupt zu entdecken, größer als mit der herkömmlichen 1:1-Szintigraphie, mit der nur einzelne, klinisch oder röntgenologisch verdächtige Bezirke untersucht werden können. Man erhält also durch die Ganzkörperszintigraphie bei gleichbleibender Strahlenbelastung, was für den zu untersuchenden Patienten sehr wichtig ist, Informationen über den Stoffwechsel des gesamten Knochensystems.

Diese Aufzeichnung der Aktivitätsverteilung eines Radionuklids im ganzen Körper erfordert einen hohen technischen Aufwand. Einerseits muß das Scanfeld eine ausreichende Größe besitzen, andererseits muß der Scanner über eine hohe Empfindlichkeit verfügen, um die Scanzeiten und die Strahlenbelastung für den Patienten trag-

bar zu machen. Über diese Eigenschaften verfügt - wie bereits an anderer Stelle beschrieben - die Gammakamera in einem hohen Maße, so daß insbesondere durch Kameraszintigraphie mit angeschlossener Datenverarbeitung und Digitalisierung eine weitere Verbesserung der Befunderstellung erreicht werden konnte.

C. AUSWERTUNG UND VERGLEICH DER ERGEBNISSE VON RÖNTGENUNTERSUCHUNG UND SZINTIGRAPHIE BEI PATIENTEN MIT KNOCHENTUMOREN

I. Ergebnisse der Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Polyphosphat bei primären und sekundären Knochentumoren

In der Zeit vom November 1972 bis zum November 1973 wurden insgesamt 311 Skelettganzkörperoszintigramme mit ^{99m}Tc -Polyphosphat angefertigt. 112 Ganzkörperoszintigramme entfielen auf nicht tumorösen Erkrankungen wie entzündliche Knochenprozesse, degenerative Veränderungen des Skeletts, Knochennekrosen bzw. -cysten und Osteoporose sowie die Überwachung der Callusbildung bei Frakturen. Bei 199 Pat. wurde die Ganzkörperoszintigraphie zur Diagnostik von primären oder sekundären Knochengeschwulsten eingesetzt. Bei 63 von diesen 199 Pat. bestand bei bekanntem Primärtumor klinisch keinerlei Zweifel an einer Knochenmetastasierung, so daß wegen der fehlenden therapeutischen Konsequenzen auf eine weitere Abklärung durch das Röntgenbild verzichtet wurde. In 35 Fällen mit ebenfalls bekanntem Primärtumor fanden sich im Gegensatz zur vorhergehenden Gruppe keine klinischen Zeichen einer Skelettmetastasierung, hier wurde die Szintigraphie routinemäßig durchgeführt, um evtl. Knochenmetastasen frühzeitig aufzudecken. Da der szintigraphische Befund bei diesen 35 Pat. negativ war, konnte gleichermaßen auf die Röntgendiagnostik verzichtet werden.

Bei den übrigen 101 Pat. mit primären Knochentumoren oder Tumoren, bei denen sich der Verdacht auf eine Knochenmetastasierung ergab, wurden zur Diagnosestellung sowohl die Skelettganzkörperoszintigraphie als auch die Röntgenaufnahme benützt. Nur in diesen Fällen konnten also szintigraphische Ergebnisse und röntgenologische Befunde verglichen werden.

Die Auswertung der Szintigramme erfolgte hinsichtlich einer

sicher vermehrten, einer fraglich vermehrten oder nicht vermehrten Aktivitätsanreicherung als Zeichen eines veränderten oder normalen Knochenstoffwechsels. Um die Aussagen der Szintigramme mit den Ergebnissen der Röntgendiagnostik vergleichen zu können, wurden die Befunde von Röntgenaufnahmen herangezogen, die etwa zum selben Zeitpunkt angefertigt worden waren und mit den szintigraphisch positiven oder fraglich positiven oder klinisch verdächtigen Lokalisationen übereinstimmten. Die Röntgenbilder wurden auf die jeweilige Art der Veränderung (osteolytisch, osteoplastisch, gemischtförmig) oder auf den Verdacht einer Veränderung des Skeletts beurteilt. Das Krankengut konnte nach Art der Primärtumoren in 5 Gruppen eingeteilt werden:

- 1) Befunde beim Mammacarcinom
- 2) Befunde beim Bronchialcarcinom
- 3) Befunde bei Tumoren des blutbildenden und lymphoretikulären System
- 4) Befunde bei gynäkologischen Tumoren (Ovarial-Ca., Uterus-Ca. usw.)
- 5) Befunde bei den übrigen Tumoren (z.B. Hypernephrom, Prostata-Ca., primäre Knochentumoren usw.)

1. Metastasen beim Mammacarcinom

Es wurden bei 38 Patientinnen mit Mammacarcinom wegen des Verdachts auf Knochenmetastasen oder zum Ausschluß dieser ein Ganzkörperskelettszintigramm angefertigt. Zum Vergleich wurden 54 Lokalisationen, die szintigraphisch eine vermehrte oder auch fraglich vermehrte Speicherung des Radionuklids aufwiesen oder bei negativem szintigraphischem Befund klinisch auf eine Metastasierung im Skelett verdächtig waren, röntgenologisch untersucht.

Bei der nuclearmedizinischen Untersuchung waren bei den insgesamt 54 Lokalisationen die Befunde von 42 (78%) Bereichen eindeutig positiv, während röntgenologisch nur 22 (41%) Befunde eindeutig positiv waren. Die Zahl der negativen Befunde betrug nuklearmedizinisch 8 (15%) und röntgenologisch 27 (50%). Bei 19 von den 42 szintigraphisch eindeutig positiven Lokalisationen ergab die röntgenologische Untersuchung einen unauffälligen Befund, während umgekehrt bei den 22 eindeutig positiven Röntgenbefunden nur in einem einzigen Fall die Speicherung von ^{99m}Tc -Polyphosphat nicht vermehrt war. Ein übereinstimmendes, eindeutig positives Untersuchungsergebnis lieferten die beiden Methoden bei 20 Lokalisationen, übereinstimmend negativ waren die Ergebnisse der 6 Lokalisationen.

Tabelle 7: Vergleich zwischen röntgenologischen und szintigraphischen Befunden beim Mammacarcinom

Zahl der Szintigramme = 38

Zahl der Röntgenlokalisationen = 54

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	16	2	2	3	-	19
Sz (+)	1	-	-	1	-	2
Sz 0	1	-	-	1	-	6

++ = vermehrte Speicherung

(+)= fraglich vermehrte Speicherung

0 = nicht vermehrte Speicherung

2. Metastasen beim Bronchialcarcinom

Untersucht wurden bei 13 Pat. mit Bronchialcarcinom 16 verdächtige Lokalisationen im Skelett. Der nuklearmedizinische Befund war bei 12 (74%) positiv, dagegen war der röntgenologische Befund nur bei 2 (12%) eindeutig positiv und lediglich bei weiteren 2 (12%) ergab sich röntgenologisch der Verdacht einer osteolytischen Veränderung. Bei den röntgenologisch positiven oder verdächtigen Lokalisationen fand sich im Szintigramm jedesmal eine sicher vermehrte Speicherung des Radionuklids. Kein pathologischer Röntgenbefund war bei 8 Lokalisationen mit gesteigerter Aktivitätsanreicherung festzustellen. Übereinstimmend negative Befunde ergaben sich bei 3 Lokalisationen.

Tabelle 8: Vergleich zwischen röntgenologischen und szintigraphischen Befunden beim Bronchialcarcinom

Zahl der Szintigramme = 13

Zahl der Röntgenlokalisationen = 16

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	2	-	-	2	-	8
Sz (+)	-	-	-	1	-	-
Sz 0	-	-	-	-	-	3

3. Befunde bei Tumoren des blutbildenden und lymphoretikulären Systems

Es wurden 9 Pat. mit Tumorerkrankungen des blutbildenden und lymphoretikulären Systems wie z.B. Morbus Hodgkin, chronische

Myelose, Plasmozytom etc. szintigraphisch untersucht. Die Anzahl der vergleichenden Röntgenbilder ist 10. Eine eindeutig vermehrte Speicherung war bei 6 (60%) Lokalisationen nachzuweisen, während von den entsprechenden Röntgenbildern 4 (40%) einen positiven Befund ergaben. Eine übereinstimmende negative Auswertung war in 2 Fällen nachzuweisen. Beim einzigen Plasmozytompatienten im Krankengut ergab die nuklearmedizinische Untersuchung trotz röntgenologisch nachgewiesener osteolytischer Herde im Skelett nur eine fraglich vermehrte Radionuklidspeicherung. Diese nur gering gesteigerte Aktivitätsanreicherung könnte durch eine weitgehend eingeschränkte Umgebungsreaktion auf die diffusen osteolytischen Plasmozytomveränderungen erklärt werden.

Tabelle 9: Vergleich zwischen röntgenologischen und szintigraphischen Befunden bei Tumoren des blutbildenden und lymphoretikulären Systems

Zahl der Szintigramme = 9

Zahl der Röntgenlokalisationen = 10

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	3	-	-	-	-	3
Sz (+)	1	-	-	-	-	1
Sz 0	-	-	-	-	-	2

4. Metastasen bei gynäkologischen Tumoren

Von 8 Patientinnen mit Tumoren im Bereich der Genitalorgane wurden Knochenszintigramme zur Metastasensuche angefertigt.

Röntgenologisch wurden 9 Lokalisationen untersucht. Eine eindeutig vermehrte Speicherung des Radionuklids konnte bei 4 (44%) Lokalisationen festgestellt werden, im Röntgenbild war jedoch nur in einem einzigen Fall (11%) eine auch durch den nuklearmedizinischen Befund nachgewiesene osteolytische Metastase zu erkennen. Entsprechende negative Befunde im Szintigramm und Nativbild ergaben sich bei 4 Lokalisationen.

Tabelle 10: Vergleich zwischen röntgenologischen und szintigraphischen Befunden bei gynäkologischen Tumoren

Zahl der Szintigramme = 8

Zahl der Röntgenlokalisationen = 9

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	1	-	-	-	-	3
Sz (+)	-	-	-	-	-	1
Sz 0	-	-	-	-	-	4

5. Befunde bei verschiedenen Tumoren

In dieser Gruppe wurden Befunde von Tumoren zusammengefaßt, die im Krankengut mit weniger als 5 Fällen vertreten waren. Neben den verschiedenen im Skelett metastasierenden Tumoren wie Hypernephrom, Prostatacarcinom etc. gehören dazu auch die primären Knochentumoren. Bei den 3 im Krankengut vertretenen primären malignen Knochentumoren war jeweils der szintigraphische und röntgenologische Befund positiv. Der einzige

benigne Knochentumor im Krankengut, ein Fibrom, konnte zwar im Nativbild nachgewiesen werden, er zeigte jedoch im Knochenszintigramm keine vermehrte Aktivitätsanreicherung. Insgesamt wurden 33 Patienten untersucht. 41 klinisch oder szintigraphisch verdächtige Bereiche im Skelett wurden noch röntgenologisch abgeklärt. Eindeutig positive Befunde waren nuklearmedizinisch 26 (62%) und röntgenologisch 16 (38%) festzustellen. Bei 6 röntgenologisch untersuchten Bereichen, die im Szintigramm eine sicher vermehrte Speicherung von ^{99m}Tc -Polyphosphat zeigten, war der Befund negativ. Bei nachgewiesenen röntgenologischen Veränderungen (16) war nur bei einer einzigen Lokalisation der szintigraphische Befund negativ (Fibrom). Beide Methoden lieferten einen entsprechenden positiven Befund bei 15 Untersuchungen, ein übereinstimmendes negatives Ergebnis war bei 12 Untersuchungen der Fall.

Tabelle 11: Vergleich zwischen röntgenologischen und szintigraphischen Befunden bei verschiedenen Tumoren

Zahl der Szintigramme = 33

Zahl der Röntgenlokalisationen = 41

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	14	1	-	5	-	6
Sz (+)	-	-	-	-	-	1
Sz 0	1	-	-	1	-	12

II. Zusammenfassung der Untersuchungen bei Patienten mit primären und sekundären Knochentumoren

Die Zahl der ausgewerteten Ganzkörperszintigramme bei Patienten mit primären und sekundären Knochentumoren im Zeitraum vom November 1972 - November 1973 beträgt 101. Zum Vergleich wurden 130 Lokalisationen röntgenologisch (Nativbild) untersucht. Die Röntgenuntersuchung ergab bei 45 (35%) einen eindeutig positiven Befund und bei 14 (11%) eine verdächtige Veränderung. Die Untersuchung eines klinisch oder szintigraphisch verdächtigen Bezirkes war bei 71 (64%) röntgenologisch negativ. Die nuklearmedizinische Untersuchung ergab bei 90 (69%) Lokalisationen eine eindeutig vermehrte Speicherung von ^{99m}Tc -Polyphosphat und bei 9 (7%) eine fragliche Vermehrung. Bei 31 (24%) Bezirken war keine erhöhte Aktivitätsanreicherung der röntgenologisch oder klinisch verdächtigen Knochenregionen festzustellen. Bei 41 (32%) Lokalisationen waren sowohl das Ergebnis der röntgenologischen Untersuchung als auch das Ergebnis der nuklearmedizinischen Untersuchung positiv. Nimmt man die verdächtigen Befunde hinzu, so beträgt die Zahl 55 (42%). Bei 27 (21%) Bezirken war sowohl der röntgendiagnostische als auch der nuklearmedizinische Befund negativ. Somit stimmen Röntgenbefund und szintigraphisch erhobener Befund in 82 (63%) der 130 Untersuchungen überein. Die Aufschlüsselung der nuklearmedizinisch eindeutig positiven 90 Befunde zeigt, daß bei 39 (43%) keine pathologischen Veränderungen im Röntgenbild zu erkennen waren. In 2 Fällen gingen osteolytische Veränderungen des Skeletts, die im Röntgenbild eindeutig nachweisbar waren, ohne vermehrte Speicherung des Radionuklids einher.

Tabelle 12: Zusammenfassender Vergleich von röntgenologischen und nuklearmedizinischen Befunden bei primären und sekundären Knochentumoren.

Gesamtzahl der Szintigramme = 101

Gesamtzahl der Röntgenlokalisationen = 130

	Röntgen					
	positiv			verdächtig		neg.
	osteo- lytisch	osteo- plast.	gemischt- förmig	osteo- lytisch	osteo- plast.	unauf- fällig
Sz ++	36	3	2	10	-	39
Sz (+)	2	-	-	2	-	5
Sz 0	2	-	-	2	-	27

III. Vergleich der Ergebnisse mit der Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDORF

Die Ergebnisse der Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDORF wurden hauptsächlich mit Strontium 85 und Strontium 87m, seltener mit Fluor 18, Technetium 99m und Indium 113 gewonnen. Daraus ergeben sich Vergleichsmöglichkeiten mit den Ergebnissen der szintigraphischen Untersuchungen des Skeletts mit 99m Technetium-Polyphosphat. So beträgt die Anzahl der nuklearmedizinisch positiven Befunde bei den mit 99m Technetium-Polyphosphat angefertigten Szintigrammen 69% und ist nur um 8% geringer als die Anzahl der positiven szintigraphischen Befunde der oben genannten Statistik. Auffällig ist die große Differenz bei den positiven Röntgenbefunden, denn die Röntgenvergleichsaufnahmen ergaben bei den jetzigen Untersuchungen in nur 35% aller Fälle ein positives Ergebnis. Dem gegenüber war die Röntgenuntersuchung vorher bei 65% aller Patienten positiv, so daß sich ein großer Unterschied von

30% ergibt. Hieraus kann zunächst der Schluß gezogen werden, daß der hohe Grad an Übereinstimmung von Röntgendiagnostik und Skelettszintigraphie, der bei der Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDORF zum Ausdruck kam, bei den jetzigen Ganzkörperskelettuntersuchungen mit ^{99m}Tc -Polyphosphat nicht erreicht wurde. Dieser relativ große Unterschied von nuklearmedizinischen Befunden und Röntgenbefunden hat jedoch mehrere Ursachen:

- a.) Durch die mit Einführung von ^{99m}Tc -Polyphosphat weiter verbesserte Qualität der Knochenszintigramme können kleine Skelettmetastasen noch eher und besser erkannt werden, während sich auf dem Röntgenbild noch keinerlei pathologische Veränderungen zeigen. Dabei spielt auch eine bedeutende Rolle, daß gerade mit der Ganzkörperszintigraphie klinisch noch völlig unverdächtige Lokalisationen erfaßt werden. Untersucht man die szintigraphisch verdächtigen Lokalisationen über längere Zeit röntgenologisch, so kann man später die Veränderungen der Knochenstruktur auch im Röntgenbild erkennen.
- b.) Zweifelsohne ist die Skelettszintigraphie in ihrer Aussage immer noch unspezifisch, das heißt, eine Anreicherung des Radionuklids erfolgt nicht nur bei Knochentumoren, sondern sie kann auch Ausdruck eines jeden andersartigen, nicht tumorösen Knochenprozesses sein, der mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel einhergeht. Daher fehlen dann in der Folgezeit bei mehrmaliger Röntgenkontrolle röntgendiagnostische Veränderungen.
- c.) Die bedeutendste Ursache dafür, daß der hohe Grad an Übereinstimmung von szintigraphischen und röntgenologischen Befunden der Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDORF bei den Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Polyphosphat nicht erreicht wurde, dürfte aber in der starken Selektion des Patientengutes zu suchen sein. Wie bereits an früherer Stelle angeführt, wurde bei 63 Patienten mit eindeutigen klinischen Zeichen einer Knochenmetastasierung auf eine röntgenologische Abklärung ver-

zichtet, vor allem deswegen, weil sich hieraus keine weiteren therapeutischen Konsequenzen ergeben hätten. Der nuklearmedizinische Befund sprach in jedem einzelnen Fall bereits für einen ausgeprägten metastatischen Befall des Skelettsystems. Bei 35 Patienten mit sicher nachgewiesenem Primärtumor erbrachte die szintigraphische Untersuchungsmethode einen unauffälligen Befund. Da klinische Zeichen einer Knochenmetastasierung fehlten, wurde ebenfalls die Röntgendiagnostik nicht durchgeführt. Die Skelettganzkörperszintigraphie wurde in diesen Fällen also als Routineuntersuchung angewandt, um bei negativer Klinik bereits vorhandene Metastasen zu entdecken. Unter Einbeziehung dieser beiden Patientengruppen wäre sicherlich ein weitaus höherer Grad an Übereinstimmung von szintigraphischer und röntgenologischer Untersuchungsmethoden erreicht worden, wahrscheinlich wäre das Ergebnis der Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Polyphosphat den Ergebnissen der großen Statistik von STENDER, HUNDESHAGEN und KAHLSDORF zumindest gleichwertig.

Tabelle 13

		Statistik	99m Tc-Polyphosphat	
Zahl der Untersuchungen	=	1 797	130	
		%		
Röntgen positiv	=	1 171 (65)	45	(35)
fraglich	=	256 (14)	14	(11)
negativ	=	370 (21)	71	(64)
Nuklearmedizin				
Speicherung vermehrt	=	1 388 (77)	90	(69)
fraglich vermehrt	=	240 (13)	9	(7)
nicht vermehrt	=	169 (10)	31	(24)
Röntgen und Nuklearmedizin positiv =			1030 (60)	41 (32)

Tabelle 14

	Statistik	99m Tc-Polyphosphat
Nuklearmedizin positiv	= 1 388	90

Art des Röntgenbefundes:

unauffällig	358 (%25)	39 (%43)
verdächtig osteoplastisch	118 (8)	0 (0)
osteoplastisch	192 (14)	3 (4)
verdächtig osteolytisch	78 (6)	10 (11)
osteolytisch	371 (27)	36 (40)
gemischtförmig	271 (20)	2 (2)

IV. Diskussion:

Grundlage für eine vermehrte Speicherung von osteotropen Radioisotopen ist ein erhöhter Knochenstoffwechsel./Für verschiedene Substanzen sind die Mechanismen der Einlagerung bereits bekannt, so wird z. B. radioaktives Strontium anstelle von Calcium in den Hydroxyapatitkristall eingebaut, bei 99m Tc-Polyphosphat hingegen ist der Mechanismus der Einlagerung noch weitgehend ungeklärt. Wie bei allen knochenaffinen Radionukliden gibt auch die Speicherung von 99m Tc-Polyphosphat nur Auskunft über An- und Umbauvorgänge im Knochen ohne Aussage über die Morphologie der zugrunde liegenden Prozesse. Ein pathologischer Befund ist deshalb unspezifisch. Eine Vielzahl von Erkrankungen des Skeletts bedingen eine vermehrte Einlagerung von 99m Tc-Polyphosphat in den Knochen, vor allem primäre Tumoren, Knochenmetastasen sowie entzündliche Prozesse. Zweifelsohne hat mit der Einführung der Ganzkörperszintigraphie

die szintigraphische Untersuchungsmethode weiter an Bedeutung gewonnen, insbesondere auf dem Gebiet der Knochenerkrankungen. Mit der Skelettganzkörperszintigraphie besteht die Möglichkeit in einem einzigen Untersuchungsgang und deswegen ohne zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten Informationen über das gesamte Skelett zu erhalten und pathologische Prozesse gleichzeitig an verschiedenen Lokalisationen zu erfassen. Hierdurch wird vor allem die Suche nach Knochenmetastasen wesentlich erleichtert. Durch die Verwendung von ^{99m}Tc -Polyphosphat ist es außerdem gelungen, die Qualität der Knochenszintigramme im Vergleich zum früher verwendeten Radioisotop Strontium ^{87m}Sr zu verbessern und zugleich die Strahlenbelastung für den zu untersuchenden Patienten zu verringern. Die Untersuchungen bei primären und sekundären Tumoren des Skelettes haben gezeigt, daß die mit ^{99m}Tc -Polyphosphat angefertigten Szintigramme bei einer hohen Anzahl der Fälle einen positiven Befund als Zeichen eines gesteigerten Knochenumbaus erbringen. So zeigte die vergleichende nuklearmedizinische Untersuchung bei den 59 Fällen, die röntgenologisch eine Metastasierung als sicher feststellen ließen, bzw. auf eine Metastasenbildung des Skelettsystems verdächtig waren, in 54 Fällen eine Aktivitätsanreicherung, nur in 4 Fällen war der Szintigraphiebefund negativ. Hieraus ergibt sich, daß die Skelettganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat vor allem bei der Aufklärung von Knochenmetastasen eine hohe Wertigkeit besitzt und sowohl wegen der das gesamte Skelett umfassenden Aussage als auch wegen der geringen Strahlenbelastung für den Patienten an erster Stelle der Diagnostik stehen sollte. Bei einer vermehrten Nuklidanreicherung als Zeichen eines erhöhten Knochenstoffwechsels muß dann die weitere Abklärung röntgendiagnostisch mit dem Nativbild erfolgen, danach können gegebenenfalls Tomographie und Angiographie weitere Aufschlüsse geben. Da ein positiver Szintigraphiebefund trotz normalem Röntgenbefund bereits Ausdruck einer Metastase sein kann, sollte die entsprechende Körperregion in einem derartigen Fall kurzfristig röntgenologisch kontrolliert werden. Eine durch degenerative Veränderungen der WS bedingte vermehrte Aktivitätsanreicherung läßt sich

in der Regel quantitativ aufgrund des diffusen Charakters der Speicherung von einer Metastasierung leicht abgrenzen. Bei einer einseitigen erhöhten Einlagerung von ^{99m}Tc -Polyphosphat im Bereich einer Beckenschaufel und gleichzeitig fehlender Darstellung der gleichseitigen Niere sollte neben einem pathologischen Knochenstoffwechsels auch eine Dystopie dieser Niere in Erwägung gezogen werden.

Bei den primären Tumoren des Skelettes ist natürlich die Röntgenuntersuchung von entscheidender Bedeutung. Im Hinblick auf eine genaue Planung des operativen Vorgehens sollte sie aber auch durch die Knochenszintigraphie ergänzt werden, um eine weitere Abklärung der Tumorausdehnung durchzuführen und eine möglicherweise bereits vorhandene Metastasenbildung ebenfalls aufzudecken. Primäre Knochentumoren mit Tendenz zur Entartung können durch die nuklearmedizinische Methode kontrolliert werden.

Zusammenfassend lassen sich also folgende Punkte aufstellen:

1. Die Einführung der Ganzkörperskelettszintigraphie hat die Bedeutung dieser nuklearmedizinischen Untersuchungsmethode weiter erhöht, man erhält jetzt eine umfassende Information über das gesamte Knochensystem ohne zusätzliche Erhöhung der Strahlenbelastung.
2. Mit der Einführung von ^{99m}Tc -Polyphosphat konnte die Qualität der Szintigramme vergleichsweise verbessert werden bei gleichzeitiger Verringerung der Strahlenbelastung.
3. Bei der Diagnostik von sekundären Knochentumoren besitzt die Skelettganzkörperszintigraphie eine hohe Wertigkeit. Wegen der umfassenden Information und der geringen Strahlenbelastung ist die Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat der erste diagnostische Schritt der radiologischen Abklärung.

4. Da die Aussage des Szintigramms unspezifisch ist und lediglich Hinweis auf einen erhöhten Knochenstoffwechsel gibt, muß auf jeden Fall bei positivem Szintigraphiebefund eine vergleichende Röntgenaufnahme zur genauen Differenzierung der Erkrankung angefertigt werden.
5. Bei positivem nuklearmedizinischen und negativem Röntgenbefund muß eine kurzfristige röntgendiagnostische Kontrolle der betroffenen Region erfolgen, da die erhöhte Aktivitätsanreicherung bereits Ausdruck einer Knochenmetastase sein kann.
6. Ist einerseits das Ergebnis der szintigraphischen Untersuchung negativ und sprechen andererseits klinische Zeichen bereits für Knochenmetastasen, so kann eine diffuse Metastasierung des gesamten Skeletts vorliegen, die auf jeden Fall röntgenologisch weiter abgeklärt werden muß.
7. Bei der Diagnostik der primären Knochentumoren stehen die röntgenologischen Untersuchungsmethoden weiterhin an erster Stelle, im Hinblick auf eine exakte Planung des operativen Vorgehens und zur Metastasensuche ist aber auch hierbei die ergänzende Skelettganzkörperszintigraphie indiziert.

Abschließend ergibt sich noch einmal die Frage, inwiefern die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -Polyphosphat für die Differentialdiagnose von Knochenerkrankungen herangezogen werden kann. Wie bereits mehrfach erwähnt, ist die Aussage des Szintigramms unspezifisch; nach dem szintigraphischen Bild kann zwischen malignem oder gutartigen Prozeß nicht unterschieden werden. Aus diesem Grunde sollte durch entsprechende Untersuchungen festgestellt werden, ob eine exakte quantitative Bestimmung der jeweiligen Impulsraten über einer erkrankten Knochenregion eine Differenzierung der verschiedenen Krankheiten des Skelettes ermöglichen kann.

Tabelle 4:

RADIOISOTOPE UND STRAHLENBELASTUNG IN DER KNOCHENSZINTIGRAPHIE

Radio-nuklid	Halbwertszeit	Gammaenergie (KeV)	mCi i. v.	Scintigramm nach	Belastung Skelett	in rad/mCi Ganzkörper	Herstellung
85 Sr	65 Tage	514	0,07-0,1	3-28 Tagen	40 rad/mCi	0,5 rad/mCi	Reaktor 84 Sr
87m Sr	2,8 Std.	328	1 - 5	1,5-3 Std.	0,02 rad/mCi	0,02 rad/mCi	87 Y oder Reaktor: 86 Sr
18 F	110 Min.	511	bis 10	15 Min. bis 1 Std.	0,02 rad/mCi	0,02 rad/mCi	Reaktor 6 Li u. 3 H Zyklotron 16 O
99m Tc-Phosphatverbindungen	6 Std.	140	10	3 Std.	0,045 rad/mCi	0,01 rad/mCi	Generator

LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKERMANN, N.B.: Diagnosis of Cancer with Radioisotopic Techniques. J. Surg. Gynec. Obstet. 118 (1964) 1333.
2. ALBERS, P., HABIGHORST, L.: Zur röntgenologischen Darstellbarkeit von Wirbelkörperdefekten im Schichtbild. Fortschr. Röntgenstr. 102 (1965) 501 - 506.
3. ANGER, H.O.: Use of a gamma ray pinhole camera for in vivo studies nature (Lond.) 170, 200, 1952.
4. BABAIANTZ, L.: Les Osteopathies atrophiques. J. Radiol. Electrol 29 (1948) 333.
5. BAUER, G.C.H., CARLSSON, A., LINDQUIST, B.: Use of isotopes in clinical studies of skeletal metabolism in Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd.III, hrsg. von K. Fellingner und H. Vetter, Verlag Urban und Schwarzenberg, München 1958
6. BAUER, G.C.H., WENDENBERG, B.: External Counting of Ca 47 and Sr 85 in Studies of Localized Skeletal Lesions in Man. J. Bone Jt. Surg. 41-B (1959) 558 - 580.
7. BENDER, M.A., BLAU, M.: Autofluoroscopy: The use of a nonscanning device for tumor localization with radioisotopes. J. Nucl. Med. 1, 105, 1960.

8. BESSLER, W.: Skelettszintigraphie mit Radiostrontium in
Ergebnisse der medizinischen Radiologie
hrsg. von R. Glauner et al., G. Thieme Verlag,
Stuttgart, 1969.
9. BESSLER, W.: Szintigraphie mit Strontium 85 bei Knochen-
metastasen. Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967)
43 - 51.
10. BLAIR, R.I., BELL, E.G., SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G.:
Evaluation of ^{99m}Tc -Polyphosphate Imaging
for Non-Neoplastic Skeletal Disease. J. Nucl.
Med. 13 (1972) 414.
11. BLAU, M., NAGLER, W., BENDER, M.A.: J. Nucl. Med. 3 (1962)
332.
12. BORLE, A.B., NORDIN, B.E.C. ET AL.: Der Phosphor-Calcium-
Stoffwechsel. Acta clinica (Documenta Geigy) 2
(1963).
13. BÜLL, U., FREY, K.W.: Untersuchung zur Knochenanreicherung
von ^{99m}Tc -Pyrophosphat, ^{99m}Tc -Polyphosphat
und Radiostrontium. Fortschr. Röntgenstr. 119,5
(1973) 569 - 577.
14. CHARKES, N.D., BIERLY, J.: Detection of Metastatic Cancer
to Bone by Scintiscanning with Strontium 85.
Amer. J. Roentgenol. 91 (1964) 1121 - 1127.

15. CHARKES, N.D., SKLAROFF, D.M.: Early Diagnosis of Metastatic Bone Cancer by Photoscanning with Strontium 85. J. Nucl. Med. 5 (1964) 1121 - 1127.
16. CHARKES, N.D., SKLAROFF, D.M., BIERLY, J.: Detection of metastatic bone cancer by photoscanning with strontium 87m. Amer. J. Roentgenol 91 (1964) 1121.
17. CHARKES, N.D., SKLAROFF, D.M., YOUNG, I.: Critical Analysis of Strontium Bonescanning for Detection of Metastatic Cancer. Amer. J. Roentgenol. 96 (1966) 647 - 656.
18. CHARKES, N.D., YOUNG, I., SKLAROFF, D.M.: The Pathologic Basis of Strontium Bone Scan. J. A. M. A. 206 (1968) 2482 - 2488.
19. COCCHI, U., THURN, P.: Einführung in die Röntgendiagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1959.
20. COHEN, Y.M., PEREZ, R. ET AL.: Radiopharmacologie - Utilisation du pyrophosphate de sodium marqué par le technetium 99m dans la scintigraphie du squelette. C. R. Acad. Sc. Paris 1972, 275.
21. COPP, D.H.: Calcium and phosphorus metabolism. Amer. J. Med. 22 (1957) 275.

22. COREY, K.R., KENNY, P.: Detection of bone metastases in scanning studies with calcium 47 and strontium 85. J. Nucl. Med. 3 (1962) 454 - 471.
23. COSTEAS, A., WOODARD, H.Q., LAUGHLIN, J.S.: Depletion of F 18 from blood flowing through bone. J. Nucl. Med. 11 (1970) 43.
24. CREUTZIG, H., HUNDESHAGEN, H.: Knochenszintigraphie mit 99m Tc-Polyphosphat und Strontium-Radionukliden. Fortschr. Röntgenstr. 119,5 (1973) 560 - 568.
25. DALLEMAGNE, M.J.: Les sels osseux. Etat actuel de la question. Bull. Acad. roy Méd. Belg. 1 (1961) 749.
26. DE TREADWELL, A., LOW-BEER, B.V.A., FRIDELL, H.L. ET AL.: Metabolic Studies on Neoplasm of Bone with the Aid of Radioactive Strontium. Am. J. Med. Sc. 204 (1942) 521 - 530.
27. DEWANJEE, M.K., FLETCHER, J.W., DAVIS, M.A.: Chemical Properties and Biologic Distribution of Technetium-Tin-Polyphosphates. J. Nucl. Med. 6 (1972) 427.
28. DOS SANTOS, R.: Arteriography in bone tumors. J. Bone Jt. Surg. 32 (1950) 17 - 29.

29. DUDLEY ET AL.: Radiology 55 (1950) 571.
30. FASSBENDER, C.W., HIPPEL, E., HÜHN, E.A.: Die Bedeutung nuklearmedizinischer Methoden in der Diagnostik von Erkrankungen der Knochen und Gelenke. Fortschr. Med. 86. Jg. (1968) Nr. 16, 693 - 698.
31. FEINE, U., ZUM WINKEL, K.: Nuclearmedizin - Szintigraphische Diagnostik. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
32. FLEMING, W.H., MC ILRAITH, J.D., KING, E.R.: Photoscanning of Bone Lesions Utilizing Strontium 85. Radiology 77 (1961) 635 - 636.
33. FLETCHER, J.W. ET AL.: Evaluation 99m Tc-Pyrophosphate as a Bone Imaging Agent. Radiology 109 (1973) 467 - 469.
34. FRANCIS, M.D.: Inhibition of calcium hydroxy apatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates. Calcif. Tissue Res. 3 (1969) 151.
35. FRASER, R., HARRISON, M., IBBERTON, K.: The rate of calcium turnover in bone. Measurements by a tracer test using stable strontium. Quart. J. Med. 29 (1960) 85.

36. FRASER, R., HARRISON, M., JONES, E.: Tracer studies of bone metabolism in man using stable strontium and Ca 47 in Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. IV, hrsg. von K. Fellingner und R. Höfer, Verlag Urban und Schwarzenberg, München 1960.
37. FREY, K.W. ET AL.: Knochenszintigraphie mit Strontium 85. Vergleichende Untersuchungen zwischen Röntgen-diagnostik und Szintigraphie. Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 206 - 215.
38. GEORGI, P. ET AL.: Der Einfluß der Durchblutung auf die szintigraphische Darstellbarkeit von Knochentumoren. Vortrag Deutscher Krebsskongreß Hannover, 30.9. - 2.10.1971.
39. GEORGI, P., DREYER, J., CLORIUS, J.: Grundlagen der Skelettszintigraphie. Therapiewoche 17 (1973) 1482 - 1488.
40. GEORGI, P., SINN, H. ET AL.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen über das osteotrope Verhalten von ^{45}Ca und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Phosphaten.
41. GUERIN, R.A., GUERIN, M.T.: La Presse Med. 43 (1960) 1575.

42. GYNNING, I., LANGELAND, P., LINDBERG, S. ET AL.:
Localization with Sr 85 of Spinal Metastases in Mammary Cancer and Changes in Uptake after Hormone and Roentgen Therapy.
A Preliminary Report. Acta radiol. 55 (1961) 119 - 128.
43. HAAS, H.G.: Aufgaben, Wachstum, Bau und Funktion des Knochens in Klinische Pathophysiologie von W. Siegenthaler, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.
44. HAMILTON, J.G.: Medical and Health Physics Quarterly Report UCRL 41. Berkely, Calif., Univ. of Calif. Radiation Laboratory (1948).
45. HAUBRICH, R.: Klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten III/1 Skelett - Allgemeiner Teil. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1972.
46. HEANY, R.P., WHEDON, G.D.: Radiocalcium studies of bone formation rate in humane metabolic disease. J. clin. Endocr. 18 (1958) 1246.
47. HEGESIPPE, M., BEYDON, J., BARDY, A., PANNECIERE, C.: Trousse "single step" de pyrophosphate d'étain marque au technetium 99m pour scintigraphie osseuse = preparation, études chimiques et biologiques. TAEA Symp., Kopenhagen, Dänemark, März 1973, TAEA/SM- 171/25.

48. HEINZEL, F. ET AL.: Ganzkörperskelettszintigraphie mit verschiedenen Radionukliden. Radiol. clin. biol. 42 (1973) 334 - 340.
49. HENGST, W., V.D. OHE, M.: Tumorfrühlokalisierung im Skelett mit Sr 85. Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 728 - 733.
50. HENNE, W., PFANNENSTIEL, P., PIXBERG, H.U.: Knochen- und Gelenkszintigraphie mit ^{99m}Tc -markierten Pyrophosphat bzw. Polyphosphat - ein vorläufiger Erfahrungsbericht. Fortschr. Röntgenstr. 119,2 (1973) 187 - 193.
51. HÖR, G., FREY, K.W., PABST, H.W.: Szintigraphie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Das Deutsche Zahnärzteblatt 6 (1971) 204 - 209.
52. HUNGERLAND, H.: Calcium- und Phosphatstoffwechsel in Thannhauser, Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. G. Thieme Verlag, Stuttgart, (1957) 863 - 920.
53. KAPLAN, E., FELS, I.G., KOTLOWSKI, B.R. ET AL.: Therapy of Carcinoma of the prostate metastatic to bone with P 32 labeled condensed phosphate. J. Nucl. Med. 1 (1960) 1 - 13.
54. KING, A.G. ET AL.: J. Nucl. Med. 14 (1973) 695 - 698.

55. KOLAR, J., BECK, V., JANKO, L. ET AL.: Zu Sinn und Grenzen der Knochendiagnostik mit Sr 85. Fortschr. Röntgenstr. 106 (1967) 216 - 223.
56. KOLAR, J., VYHNANEK, L., BECK, V. ET AL.: Zur Diagnostik der Knochenmetastasen bei urologischen Krebserkrankungen mit radioaktiven Isotopen. Zeitschrift für Urologie 60 (1967) 576 - 581.
57. LÜTOLF, U.M., PIROTH, H.D. ET AL.: Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -Zinnpyro- und polyphosphat, eine klinische Studie an 288 Patienten.
58. MC CREADY, V.R.: Bone Scanning: Radioactive Isotopes in Localization of Tumours. W. Heinemann Medical Book Ltd. London 1969, 117 - 121.
59. MC CREADY, V.R., FRENCH, R.J., GWYHER, M.M.: The use of short lived isotopes in bone scanning. In: Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik, S. 405. Hrsg.: G. Hoffmann u. K. E. Scheer, Schattauer Verlag, Stuttgart 1967.

60. MURRAY, P.D.F.: Bones: a study of development and structure of vertebrate skeleton. Cambridge: University Presse 1936.
61. MURRAY, I.P.C., MC KAY, W.J. ET AL.: Skeltec, A Thermo-stable 99m Tc Agent for Skeletal Scintigraphy. J. Nucl. Med. 6 (1972) 455 - 456.
62. NORDIN, B.E.C., MAC GREGOR, J., BLUHM, M.M.: Determination of bone formation rate with radioactive strontium. Clin. Sci. 24 (1963) 301.
63. RONAI, P., WINCHELL, H.S., ANGER, H.O.: Skeletal Survey for Metastatic Tumors of Bone Using F 18 and Sr 85 with Scintillation Camera and Whole-Body Scanner. J. Nucl. Med. 9 (1968) 517 - 522.
64. ROSENTHALL, L.: The Role of Strontium 85 in the Detection of Bone Disease. Radiology 84 (1965) 75 - 83.
65. SKLAROFF, D.M., CHARKES, N.D.: Studies of Metastatic Bone Lesions with Strontium 85. Radiology 80 (1963) 270 - 273. The Value of Strontium 85 Bone Scanning in Radiation Therapy. Amer. J. Roentgenol. 99 (1967) 415 - 421.
66. SNAPPER, I.: Bone diseases in Medical Practice. New York and London 1957.

67. STENDER, H.ST., HUNDESHAGEN, H., KAHLSTORF, J.: Wertigkeit der Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin bei Knochen- und Gelenkerkrankungen. 1973.
68. SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G.: A New Complex of ^{99m}Tc for Skeletal Imaging. Radiology 99 (1971) 192 - 196.
69. SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G. ET AL.: ^{99m}Tc -Polyphosphate PP 46: A New Radiopharmaceutical for Skeletal Imaging. J. Nucl. Med. 6 (1971) 399 - 400.
70. SUBRAMANIAN, G., MC AFEE, J.G. ET AL.: ^{99m}Tc -Labeled Polyphosphate as a Skeletal Imaging Agent. Radiology 102 (1972) 701 - 704.
71. SUBRAMANIAN, G., MEHLER, A.A. ET AL.: An "instant" kit method for the preparation of ^{99m}Tc labeled polyphosphate. J. Nucl. Med. 13 (1972) 70.
72. TIWISINA, T.: Angiographische Studien bei bösartigen Geschwülsten der Gliedmaßen. Fortschr. Röntgenstr. 87 (1957) 206.
73. VOGLER, E., DEU, W.: Der Wert der Angiographie in der Tumordiagnostik der Extremitäten. Fortschr. Röntgenstr. 83 (1955) 158.

74. WEBER, D.A., GREENBERG, E.J., DIMICH, A. ET AL.: Kinetics of Radionuclids Used for Bone Studies. J. Nucl. Med. 10 (1969) 8 - 17.
75. WILLENBOCKEL, U.: Zur Physiologie und Pathologie des Phosphatstoffwechsels. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1969.
76. WILLVONSEDER, R., HÖFER, R.: Radiophosphate in der Knochentumordiagnostik. - Vergleich von Polyphosphaten und Strontiumisotopen.

Lebenslauf

Ich, Hans Paul Fischer, wurde am 18.1.1949 als das jüngste von drei Kindern des prakt. Arztes Dr. med. Ernst Fischer und seiner Ehefrau Cäcilie, geb. Graßer, in Passau geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule in Passau und trat anschließend an das Gymnasium Leopoldinum über, wo ich im Juli 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemester 1969 in München. Hier legte ich im Wintersemester 1969/1970 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, im Sommersemester 1971 absolvierte ich die ärztliche Vorprüfung. Im Dezember 1974 beendete ich das medizinische Studium mit dem Staatsexamen.

Vom 1.1.1975 bis 31.4.1975 arbeitete ich als Medizinalassistent im Städt. Krankenhaus Passau, anschließend im Krankenhaus Fürstenzell. Hier blieb ich nach Erhalt der Approbation noch bis zum 31.4.1976. Danach arbeitete ich in der Allgemeinpraxis meines Vaters mit. Seit dem 1.9.1976 bin ich als Assistenzarzt auf der Med. Abteilung des Städt. Krankenhauses Passau beschäftigt.

Am 28. Juli 1972 heiratete ich die Lehrerin Inge Bauer, wohnhaft in Passau.

Am 17.5.1974 wurde unsere Tochter Judith Fischer geboren.

